

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

PROF. DR. HELMFRIED E. KLEIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
UNIVERSITÄT REGENSBURG

COMPLIANCE, VIGILANZ UND BLUTDRUCK BEI PATIENTEN MIT
OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE UNTER LANGZEITTHERAPIE MIT nCPAP

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Maria Engelke

2009

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

PROF. DR. HELMFRIED E. KLEIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
UNIVERSITÄT REGENSBURG

COMPLIANCE, VIGILANZ UND BLUTDRUCK BEI PATIENTEN MIT
OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE UNTER LANGZEITTHERAPIE MIT nCPAP

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Eva Maria Engelke

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmfried E. Klein
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Pfeifer
Tag der mündlichen Prüfung: 06. September 2010

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	4
1. Einleitung	5
1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom	5
1.1.1 Definitionen	5
1.1.2 Ätiologie und klinische Merkmale	6
1.1.3 Diagnostik	8
1.1.4 Therapie	9
1.2 Compliance	12
1.3 Tagesschläfrigkeit und Vigilanz	14
2. Fragestellung	16
3. Patientenkollektiv und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv und Studienverlauf	17
3.2 Erfassung und Definition der Compliance	20
3.3 Erfassung von Tagesschläfrigkeit und Vigilanz	22
3.4 Erfassung von Blutdruck und Gewicht	25
3.5 Statistische Analyse	26
4. Ergebnisse	27
4.1 Patientenkollektiv	27
4.2 Compliance	31
4.2.1 primäre und sekundäre Akzeptanz	32
4.2.2 Compliance	33
4.3 Vigilanz	37
4.3.1 Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanztest nach Quatember und Maly	37
4.3.2 Epworth Sleepiness Scale	38
4.3.3 Vigilanztest nach Quatember und Maly	42
4.4 Blutdruck und Gewicht	50
4.4.1 Blutdruck	50
4.4.2 Gewicht	55

5. Diskussion	56
5.1 Patientenkollektiv und Methoden	57
5.2 Compliance	61
5.3 Vigilanz	65
5.3.1 Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanztest nach Quatember und Maly	65
5.3.2 Epworth Sleepiness Scale	66
5.3.3 Vigilanztest nach Quatember und Maly	70
5.4 Blutdruck und Gewicht	73
5.4.1 Blutdruck	73
5.4.2 Gewicht	76
6. Zusammenfassung	77
Verzeichnis der Abbildungen	79
Verzeichnis der Tabellen	81
Literaturverzeichnis	82
Danksagung	93
Lebenslauf	94

Vorwort

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine häufige Erkrankung. 4 % der Männer und 2 % der Frauen im mittleren Erwachsenenalter sind davon betroffen (YOUNG ET AL. 1993; DURAN ET AL. 2001). Oft bleibt die Erkrankung unerkannt. Es wird eine Dunkelziffer von ca. 70 % vermutet. Sowohl die Ausprägung bei Betroffenen als auch die Prävalenz in der Bevölkerung nimmt mit dem Alter zu (RANDERATH ET AL. 2006).

Die Erkrankung ist mit verschiedenen internistischen und kognitiven Symptomen assoziiert (HADER ET AL. 2004). Hierunter fallen unter anderem Herzrhythmusstörungen, arterielle und pulmonalarterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, zerebrale Insulte und Myokardischämien. Für eine arterielle Hypertonie wird das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom als unabhängiger Risikofaktor gewertet (YOUNG ET AL. 1997). Es besteht eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (MARIN ET AL. 2005). Dazu kommen Tagesmüdigkeit, erhöhte Einschlafneigung, Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmungen. Diese kognitiven Beeinträchtigungen führen neben dem primären Leidensdruck der Patienten zu einer erhöhten Unfallwahrscheinlichkeit. Das Unfallsrisiko ist zwei- bis dreifach so hoch wie bei Gesunden (GEORGE ET AL. 1987; FINDLEY ET AL. 1989).

Die Notwendigkeit einer konsequenten Therapie steht deshalb außer Frage.

Die Patienten werden als Therapie der Wahl mit nasaler Überdrucktherapie (nCPAP) behandelt. Da es sich um eine symptomatische und nicht um eine kausale Therapie handelt, muss nCPAP die Patienten in der Regel ihr Leben lang begleiten. Bleiben sie der Therapie wirklich treu?

Die nCPAP-Therapie wurde Anfang der Achtziger Jahre von Colin Sullivan eingeführt (SULLIVAN ET AL. 1984) und hat sich in den letzten 15 Jahren zunehmend etabliert. Schon vor mehr als 18 Jahren wurde die Therapie am Bezirksklinikum Regensburg eingesetzt. Seit der Zeit wird jährlich eine größere Anzahl an Patienten auf nCPAP eingestellt. Es gibt nur wenige Untersuchungen zum Langzeitverlauf. Wir wissen deshalb nicht, wie es den Patienten, die vor 10 Jahren mit dem Gerät versorgt wurden, heute geht. Nutzen sie ihr Gerät überhaupt noch? Wie steht es mit ihrer Vigilanz? Wie hat sich der Blutdruck der Patienten im Verlauf der 10 Jahre entwickelt? Diese Fragen sind Gegenstand der vorliegenden Langzeitstudie. Um eine aussagekräftige Anzahl an Patienten in die Studie einschließen zu können, wurde ein Verlaufszeitraum von etwa 10 Jahren gewählt.

1 Einleitung

1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

1.1.1 Definitionen

Eine Apnoe im Schlaf ist definiert als eine mindestens 10 Sekunden dauernde Unterbrechung des Atemflusses an Mund und Nase. Neben der Apnoe gilt auch die Hypopnoe als schlafbezogene Atemstörung. Eine Hypopnoe ist durch eine Reduktion des Atemflusses um mehr als 50 % definiert – ebenfalls 10 Sekunden lang. Die Anzahl der respiratorischen Ereignisse pro Stunde wird als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bezeichnet.

Je nach Ursache der Apnoen unterscheidet man die obstruktive Schlafapnoe von der zentralen Schlafapnoe. Bei einer Kombination beider spricht man von einer gemischten Apnoe. Eine obstruktive Apnoe kommt durch eine Verlegung der Atemwege zustande. Dadurch sind Atemantrieb und die thorakale und abdominelle Atembewegungen frustriert und nehmen in ihrer Intensität zu (vgl. 1.1.2). Um eine zentrale Apnoe handelt es sich dann, wenn der Atemantrieb fehlt, also die zentrale Steuerung ausfällt. Eine gemischte Apnoe besteht aus einer initialen zentralen Apnoe und einer anschließenden obstruktiven Apnoe (GUILLEMINEAULT ET AL. 1976; SCHÄFER ET AL. 1996; ZULLEY/GEISLER 2000; HADER ET AL. 2004).

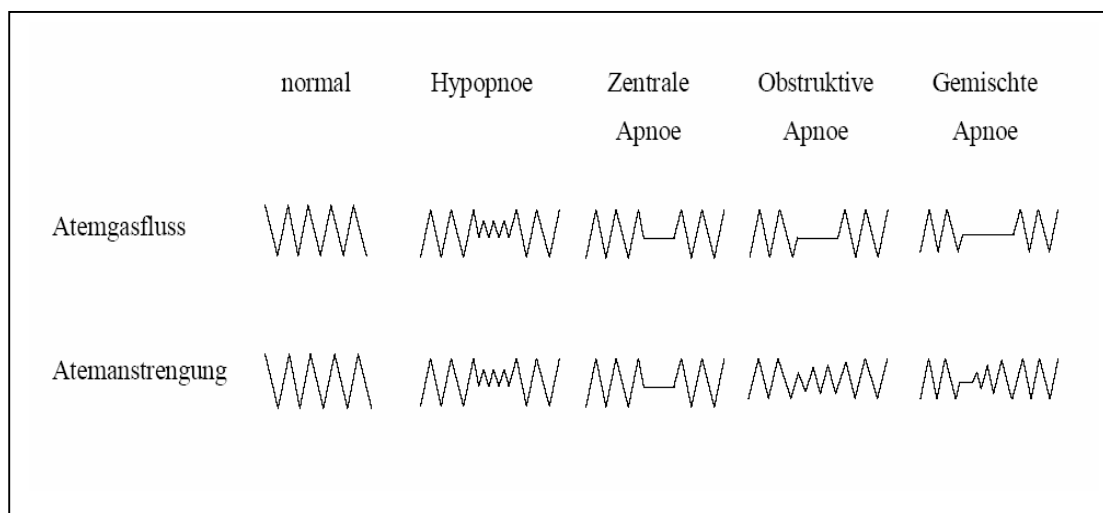


Abbildung 1: Atemfluss und Thoraxexkursion als Ausdruck der Atemanstrengung bei verschiedenen Hypopnoe- und Apnoetypen (vgl. HADER ET AL. 2004)

Zu den diagnostischen Kriterien eines Schlafapnoe-Syndroms gehören fünf oder mehr respiratorische Ereignisse pro Stunde im Schlaf, wobei die Ereignisse obstruktive Apnoen, Hypopnoen oder respiratorisch-assozierte Arousals (zentrale Aufweckreaktionen) einschließen, solange sie offensichtlich mit einer Atemanstrengung einhergehen. Diese Störungen dürfen nicht durch eine andere Ursache erklärt werden können und müssen zusammen mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit oder Insomnie, lautem und unregelmäßigem Schnarchen oder beobachteten Apnoen auftreten (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE: ICSD-2, 2005).

1.1.2 Ätiologie und klinische Merkmale

(1) Ätiologie

Zu einer Obstruktion kommt es durch eine rezidivierende Verlegung der extrathorakalen Atemwege. Zum Beginn einer Apnoe nimmt die Muskelaktivität der oropharyngealen Muskulatur, welche die Atemwege aktiv offen hält, ab, bis der kritische Verschlussdruck (P_{crit}) unterschritten wird. Dann kommt es zu einem Kollaps und Verschluss des Oropharynx auf einem oder mehreren Niveaus. So kann es trotz regulär tätiger Atemmuskulatur nicht zu einem Luftaustausch in der Lunge kommen (RANDERATH ET AL. 2006, SCHÄFER 2006). Auch eine Steigerung der thorakalen Atembewegungen kann keinen Luftfluss bewirken. Aus dem fehlenden Luftaustausch resultieren ein Anstieg des CO_2 -Partialdruckes und ein Abfall des O_2 -Partialdrucks im Blut und damit die Steigerung des Atemantriebs (ZULLEY/GEISLER 2000). Die Atemnot (Dyspnoe) ruft ein Arousal hervor, das meist unterhalb der Aufwachschwelle bleibt, also meist subjektiv gar nicht wahrgenommen wird. Die Aktivitätssteigerung während dieses Mikroarousals reicht aus, den oropharyngealen Muskeltonus so zu erhöhen, dass die Luft die Atemwege wieder passieren kann.

Nach einigen, meist mit lautem Schnarchen verbundenen Atembewegungen beginnt der Zyklus mit Obstruktion und folgendem Arousal erneut. Die Dauer eines einzelnen Apnoezyklus liegt meist zwischen 20 und 40 Sekunden; es wurden aber auch schon Apnoen mit bis zu 3 Minuten Dauer beobachtet.

Die Arousals stören das Schlafprofil, in dem sie den Schlafablauf fragmentieren, Tiefschlafphasen und REM-Schlaf verhindern. Das führt zu einer massiven Tagesmüdigkeit.

Begünstigende Faktoren für eine solche Obstruktion der Atemwege sind anatomische Engstellen des Oropharynx, Adipositas und muskuläre Insuffizienzen beziehungsweise alkohol- oder medikamentös bedingte Muskelrelaxation (ZULLEY/GEISLER 2000; HADER ET AL. 2004; SCHÄFER ET AL. 1996).

Außerdem liegt eine familiäre Häufung vor. Die genetische Grundlage dafür scheint multifaktoriell zu sein (RIHA ET AL. 2006).

(2) Klinische Merkmale

Tagesmüdigkeit und ein imperativer Schlafdrang sind neben einem diskontinuierlichen, sogenannten obstruktiven Schnarchen Leitsymptome der Schlafapnoe (HADER ET AL. 2004; RODENBECK ET AL. 2001; ZULLEY/GEISLER 2000). Es werden Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Neigung zur Depression, morgendlicher Kopfschmerz und Potenzstörungen beschrieben (HADER ET AL. 2004).

In jüngerer Zeit werden Auswirkungen des OSAS auf das Herz-Kreislaufsystem zunehmend diskutiert. Patienten mit OSAS leiden häufig an kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen.

Man unterscheidet zwischen akuten, also unmittelbaren, im Schlaf messbaren Effekten und chronischen Effekten. Zu den akuten Effekten zählen nächtlicher Blutdruckanstieg und Sinusarrhythmien. Beides ist bei nahezu allen Patienten mit OSAS zu beobachten. Seltener treten AV-Blockierungen, ventrikuläre Extrasystolen oder Vorhofflimmern auf. Zu den chronischen Effekten zählen systemarterielle Hypertonie und pulmonale Hypertonie. Außerdem gibt es Hinweise auf den Zusammenhang zwischen OSAS und Arteriosklerose. Folgen sind koronare Herzerkrankungen, ischämische und hämorrhagische Insulte und Linksherzinsuffizienz (SCHULZ ET AL. 2006; SHAHAR ET AL. 2001; DUCHNA ET AL. 2003). Systemarterielle Hypertonie kommt bei 40 – 60 % der Patienten vor (SCHULZ 2006).

PEPPARD et al (2000) haben in ihrer großen epidemiologischen Studie gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit eine Hypertonie zu entwickeln, bei OSAS-Patienten unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Körpergewicht, Alter und metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus und Hyperlipidämien) beziehungsweise Alkohol- oder Zigarettenkonsum erhöht ist. Das OSAS gilt demnach als unabhängiger Risikofaktor für eine arterielle Hypertonie (PEPPARD ET AL 2000; YOUNG ET AL. 1997).

Umgekehrt leiden 20 – 30 % aller Hypertoniker an OSAS. Die Prävalenz ist besonders bei schwer einstellbaren Hypertonien hoch: LOGAN ET AL (2001) untersuchten 41 Patienten,

die trotz einer sinnvollen Kombination aus drei oder mehr antihypertensiven Medikamenten weiterhin hypertone Blutdruckwerte hatten; davon hatten 83 % ein untherapiertes OSAS. Der pulmonale Kreislauf wird bei 20 – 30 % der Patienten hyperten (SCHULZ ET AL. 2006).

Durch das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist die Lebenserwartung bei einem AHI > 20/h deutlich reduziert. In der 2005 publizierte Studie von MARIN ET AL. wurde prospektiv über 10 Jahre die kardiovaskulär bedingte Mortalität (Herzinfarkt oder Schlaganfall) bei OSAS untersucht; sie war im Vergleich zu Gesunden um mehr als das Dreifache erhöht (1,06 Ereignisse versus 0,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

1.1.3 Diagnostik

Grundlagen für die Diagnose sind das Leitsymptom Tagesmüdigkeit und die arousal-assoziierten Apnoen und Hypopnoen. Demnach umfasst die Anamnese neben der Ermittlung des Risikoprofils (BMI, Alkohol, Medikamente) Fragen zur Schläfrigkeit an Hand spezieller Fragebögen wie der Epworth Sleepiness Scale (ESS). Zur Erfassung der objektiven Tagesmüdigkeit (vgl. 3.3) dienen Vigilanztests (HEIN ET AL. 2001; HADER ET AL. 2004).

Die klinische Verdachtsdiagnose einer Schlafapnoe wird in der Regel durch eine kardiorespiratorische Polysomnographie im Schlaflabor gesichert. Die kardiorespiratorische Polysomnographie beinhaltet Elektroenzephalographie (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrokardiogramm (EKG). Außerdem werden Atemfluss an Mund und Nase durch Thermistoren, Thorakal- und Abdominalexkursionen als Maß für Atemanstrengungen über elastische Gurte mit Messaufnehmer, Sauerstoffsättigung durch Pulsoximeter, Schnarchgeräusch durch Vibrationssensoren oder Kehlkopfmikrophon und Körperlage durch Lagesensoren registriert (PENZEL ET AL. 1993).

Zur Auswertung wird der Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) gebildet. Dabei wird die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen auf die gesamte Zeit der polysomnographischen Ableitung bezogen. Ein AHI über 5/h gilt als pathologisch. Die Therapieindikation hängt jedoch wesentlich von der Symptomatik der Tagesmüdigkeit oder des gestörten Schlafes ab. Bei einem AHI über etwa 20/h ergibt sich auch ohne wesentliche subjektive Symptomatik eine Therapieindikation aus dem Risiko für schwerwiegende Folgeerkrankungen (HADER ET AL. 2004; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE: ICSD-2, 2005).

1.1.4 Therapie

Es gibt im Grunde vier praxisrelevante Therapiemöglichkeiten für das OSAS: Allgemeinmaßnahmen („Lifestylemodifikation“), Chirurgie der oberen Atemwege, orale Applikationen und nCPAP (HOFFSTEIN 2007). Die medikamentöse Therapie nimmt bei OSAS keinen Stellenwert ein, obwohl es eine große Anzahl an Studien über pharmakologische Therapiemöglichkeiten – unter anderem mit Theophyllin, Physostigmin und Mirtazapin – gibt. Eine Evidenz zur Therapie hat sich bisher bei keiner Substanz gezeigt (RANDERATH ET AL. 2006).

Ziel der Allgemeinmaßnahmen ist eine Reduktion der OSAS-begünstigenden Faktoren. Dazu zählen Gewichtsreduktion bei Adipositas, abendliche Alkoholabstinenz und Meiden von Medikamenten wie Sedativa und Muskelrelaxantien.

Eine Gewichtsreduktion kann zwar eine Besserung der Atmung und des Schlafprofils bewirken, genügt aber in der Regel nicht als alleinige Therapie (RANDERATH ET AL. 2006).

Die Therapie der Wahl ist die von Sullivan 1981 eingeführte Applikation von nasalem kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP)). Durch einen leichten Überdruck, der über eine Nasenmaske in die oberen Atemwege eingebracht wird, werden diese offen gehalten. Damit wird ein unbehinderter Luftfluss gewährleistet. Die Atemwege werden auf diese Weise pneumatisch geschient.

Die nCPAP-Therapie wird nach der Diagnose in einem Schlaflabor eingeleitet. Die Nasenmaske wird entsprechend ausgesucht und angepasst. Anschließend wird der Druck in ein bis zwei Nächten unter polysomnographischer Kontrolle so lange titriert, bis keine respiratorischen Ereignisse mehr auftreten. Die Drücke liegen in der Regel zwischen 5 und 15 mbar.

Durch das Ausbleiben der Apnoen und damit der Arousals verbessern sich die Schlafqualität und die klinischen Symptome des OSAS. Die wiederhergestellte physiologische Schlafstruktur normalisiert auch die Tagesmüdigkeit (RÜHLE ET AL. 2004; SCHÄFER ET AL. 1996; SULLIVAN ET AL. 1984).

Die meisten Patienten kommen gut mit dem Prinzip des Überdrucks zurecht, auch wenn sie beim Ausatmen gegen diesen Druck atmen müssen. Bei initial nicht ausreichendem Therapieeffekt kann es notwendig sein, während Expirations- und Inspirationsphase einen unterschiedlich hohen Gerätedruck zu wählen (nasal bilevel positive Airway Pressure

(nBiPAP)). Das kann insbesondere bei sehr hohen Drücken oder vorbestehenden Schwierigkeiten in der Expiration (z.B. im Rahmen einer COPD) der Fall sein. Eine generelle Anwendung ist, auch wegen höherer Kosten, nicht indiziert (SCHÄFER ET AL. 1996; WALDHORN ET AL. 1992).

Es ist nicht geklärt, wie viele Stunden der einzelne Patient das nCPAP-Gerät pro Nacht für eine adäquate Therapie benötigt (MCNICHOLAS ET AL. 1997; ORTH ET AL. 2006). nCPAP ist eine symptomatische, keine kausale Therapie. Beim Aussetzen der Therapie treten die Symptome, wenn auch manchmal verzögert, wieder auf. Deshalb ist die nCPAP-Therapie eine dauerhafte Therapie und der Therapieerfolg maßgeblich von der Mitarbeit des Patienten, seiner Compliance, abhängig (KRIBBS ET AL. 1993; SULLIVAN ET AL. 1984; COLLARD ET AL. 1997).

Obwohl die nCPAP-Therapie die Therapie der Wahl bei OSAS ist, ist das allnächtliche Tragen einer Maske – gerade für jüngere Patienten – grundsätzlich unangenehm oder zumindest lästig (ENGLEMAN ET AL. 1996).

Neben dieser allgemeinen Einschränkung wird in der Literatur von einer Reihe von manifesten Nebenwirkungen bei ca. 43 – 88 % der Patienten berichtet: 15 – 60 % der Patienten fühlen sich durch die Geräuscentwicklung beeinträchtigt. Das gilt gleichermaßen für den Bettpartner der Patienten. Häufig wird das Gerät vom sozialen Umfeld nicht akzeptiert. 24 – 66 % der Patienten klagen über Probleme mit der Maske, wie zum Beispiel über Druckstellen, 30 – 70 % über Austrocknung der Nasenschleimhaut und Rhinitis, 1 – 24 % über Reizung der Augen (bei undicht sitzender Maske) (ORTH ET AL. 2006).

Eine andere konservative Therapieform sind Unterkieferprotrusionsschienen. Sie bewirken durch Vorverlagerung des Unterkiefers eine Erweiterung des Oro- und Velopharynx. Bei dieser Therapie wird die Mandibula am Zurückfallen gehindert und über die suprahyoidale Muskulatur der Pharynx offen gehalten (RANDERATH ET AL. 2006; HOFFSTEIN 2007). Durch den symptomatischen Ansatz bringen sie wie nCPAP keine dauerhafte Beseitigung der Apnoen. ROSE ET AL. (2002) konnten eine signifikante Verbesserung, jedoch keine Normalisierung der respiratorischen Situation durch den Einsatz von Unterkieferprotrusionsschienen nachweisen. Der Effekt ließ außerdem im Verlauf der Therapie nach. Die American Academy of Sleep Medicine empfiehlt sie als Therapie der Wahl für Patienten mit leichtgradigem OSAS oder schwereren Formen, bei denen eine nCPAP-Therapie keinen Erfolg gebracht hat.

Auch das Vermeiden der Rückenlage bringt einen Therapieeffekt: Die Anzahl und die Länge der Apnoen sind abhängig von der Lage der Patienten. Entsprechend fand RANDERATH et al. in einer Literaturrecherche eine Reduktion des AHI um 55 %, wenn die Rückenlage vermieden wurde (RANDERATH ET AL. 2006). Die Wirksamkeit dieser Therapieform ist individuell sehr unterschiedlich, und es muss bei jedem Patienten geprüft werden, ob auf diese Weise eine ausreichende Reduktion der Atemereignisse erreicht werden kann.

Eine chirurgische Therapie kann bei Versagen der konservativen Therapieformen indiziert sein. Ein wesentlicher Vorteil dabei ist es, dass eine weitere Mitarbeit des Patienten nicht erforderlich und damit die Compliance kein Thema mehr ist. Eine Korrektur der oberen Atemwege ist bei massiver Tonsillenhypertrophie, Kieferdeformitäten oder einer behinderten Nasenatmung sinnvoll und kann unter Umständen erst einen effektiven Einsatz von nCPAP ermöglichen. Muskelresektionen am Weichgaumen sind mit hohen Komplikationsraten behaftet und daher nicht ratsam. Eingriffe wie die Uvulo-Palato-Pharyngo-Plastik (UPPP), bei der Teile von Uvula und Oropharynx reseziert werden, sind ebenfalls mit hohen Nebenwirkungen behaftet. Der Erfolg einer UPPP ist schwer vorhersagbar, im Einzelfall sehr unterschiedlich und kann auch nach initialem Erfolg nachlassen (RANDERATH ET AL. 2006; SCHÄFER ET AL. 1996).

1.2 Compliance

Ohne Compliance des Patienten, also ohne die Bereitschaft, eine medizinische Empfehlung zu befolgen, sind in der Medizin generell alle Formen von Dauertherapien letztendlich zum Scheitern verurteilt.

Compliance wird in unterschiedlichen Studien sehr verschieden definiert. Verschiedene Stufen von Compliance werden unterschieden.

Studien zum Verhalten von Patienten haben gezeigt, dass nur etwa die Hälfte der Patienten die von einem Arzt verschriebenen Medikamente vorschriftsgemäß einnimmt. Am häufigsten wird Vergesslichkeit als Grund für eine fehlende Mitarbeit (Non-Compliance) angegeben. Andere Gründe für Non-Compliance sind Verleugnung der Krankheit oder ihrer Bedeutung, fehlende Einsicht in die Notwendigkeit der Therapie, kein Vertrauen in die Wirksamkeit der Therapie, die Dauer der Therapie und die Unannehmlichkeiten, die mit einer Therapie verbunden sein können, auch die störenden Auswirkungen auf das soziale Umfeld.

Die regelmäßige Einnahme selbst lebensnotwendiger Medikamente liegt generell – das zeigen einschlägige Studien – unter 50 %. Die Non-Compliance bei der Einnahme von Antihypertensiva, die meist eine lebenslange Therapie darstellen, beträgt 50 – 80 % (STRAUSS ET AL. 2004, 353f.).

Nicht zuletzt kann die Non-Compliance des Patienten aber auch durch mangelhafte Begleitung beziehungsweise durch die fehlende oder zu geringe Instruktion des Patienten durch den Arzt begünstigt oder sogar noch gefördert werden (STRAUSS et al. 2004; BEERS, BERKOW 2000, 3124ff.).

Der beste Therapieplan muss versagen, wenn der Patient ihn nicht befolgt. Die Konsequenz von Non-Compliance ist, dass die Erkrankung nicht gebessert oder geheilt wird. Fehlende Therapietreue kann sowohl die Lebensqualität der Patienten verschlechtern als auch die Kosten des Gesundheits- und Pflegesystems in die Höhe treiben.

Patienten halten einen Therapieplan eher ein – auch das zeigen einschlägige Studien –, wenn die Beziehung zu ihrem Arzt gut ist, sie in den Prozess der Entscheidungsfindung und Therapieplanung bewusst und aktiv mit einbezogen werden und der Arzt zeigt, dass

ihm an der Mitarbeit des Patienten gelegen ist. Klar verständliche Einnahmевorschriften bei der Verordnung der Medikamente und nachvollziehbare Einweisungen in die Nutzung von medizinischen Hilfsmitteln, Erklärungen dafür, warum die Behandlung notwendig ist, und Hinweise darauf, was zu erwarten ist, können die Compliance entscheidend verbessern. Tragende Grundlage für eine erfolgreiche Intervention des Arztes mit seinem Patienten ist aber das Vertrauen, das der Patient zu seinem Arzt hat (vgl. STRAUSS/BERGER/VON TROSCHKE/BRÄHLER 2004 u.a.).

Wenn Patienten dazu ermutigt werden, Fragen zu stellen, ihre Bedenken, Widerstände und Ängste zu äußern, kann das gut dazu beitragen, dass Patienten sich mit ihrer Erkrankung arrangieren und die Vor- und Nachteile eines Behandlungsplanes klug gegeneinander abwägen. Patienten sollten ihrem Arzt erwünschte und unerwünschte Wirkungen der Therapie mitteilen (können), bevor sie die Behandlung eigenmächtig abbrechen. Es können gute Gründe vorliegen, die Therapie insgesamt oder einzelne Teile des Therapieplans nicht einzuhalten; zum Beispiel: die Diagnose hat nicht gestimmt, die verordnete Therapie war falsch, die Wirkung war besser als erwartet usw.

Aufgrund des symptomatischen Ansatzes ist die Therapie mit nCPAP bei OSAS eine wahrscheinlich lebenslang notwendige Therapie. Die Symptomatik kehrt in Therapiepausen und vor allem bei Therapieabbruch zurück. Des Weiteren ist nCPAP eine selbst verwaltete Behandlung. Insofern ist die Bereitschaft des Patienten, die Therapie mit nCPAP auch lebenslang konsequent durchzuhalten, also seine Compliance, höchst relevant für den Therapieerfolg und damit für das Wohlbefinden des Patienten (COLLARD ET AL. 1997).

In der Literatur ist keine allgemein gültige oder von allen Autoren respektierte Definition von Compliance bei nCPAP zu finden.

COLLARD ET AL. (1997) unterscheiden in ihrer Studie

1. die primäre Akzeptanz: Prozentsatz der OSAS-Patienten, die eine nCPAP-Behandlung akzeptieren und bereit sind, sie zu Hause durchzuführen,
2. die sekundäre Akzeptanz (Adhärenz): Prozentsatz der Patienten, die die nCPAP-Therapie dauerhaft fortsetzen, und
3. die Compliance: Prozentsatz der Patienten, die das CPAP-Gerät tatsächlich nutzen.

1.3 Tagesschläfrigkeit und Vigilanz

Übermäßige Schläfrigkeit tagsüber ist eines der Leitsymptome für das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS). Tagesschläfrigkeit ist laut ICSD-2 definiert als Unfähigkeit, während der Hauptwachperioden am Tag wach und aufmerksam zu bleiben, was zu unbeabsichtigtem Einschlafen führt. Bis zur Diagnosestellung muss dies über einen Zeitraum von drei Monaten beobachtet worden sein (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE: ICSD-2, 2005).

Zur Verbreitung von abnormer Tagesmüdigkeit in der Bevölkerung werden in der Literatur unterschiedliche Werte angegeben. Nach einer Literaturübersicht von MEIER-EWERT liegt der Prozentsatz der Bevölkerung, der über abnorme Tagesmüdigkeit klagt, zwischen 2,9 und 4,1 %. Diese Angaben sind nach MEIER-EWERT vorsichtig zu beurteilen, da es schwierig ist, eine Grenze zwischen krankhafter und noch nicht krankhafter Tagesmüdigkeit zu ziehen. Zahlreiche Apnoe- und auch manche Hypersomniepatienten hätten die Tendenz, ihre Tagesschläfrigkeit als nicht krankhaft zu betrachten, auch wenn ihr Ausmaß der Umwelt bereits als krankhaft imponiere. Es sei daher zu vermuten, dass Tagesschläfrigkeit in Wirklichkeit noch häufiger vorkomme (MEIER-EWERT 1989, 2f.). Abnorme Tagesmüdigkeit ist mit einer starken subjektiven Einschränkung im alltäglichen Leben verbunden, unter anderem am Arbeitsplatz, bei der Fahrtauglichkeit und im Rahmen des sozialen Umfelds. Daher ist das klinische und wissenschaftliche Interesse an der Erforschung und Therapie der Tagesschläfrigkeit groß (WEEß ET AL. 2000; RODENBECK ET AL. 2001). Eine allgemein anerkannte wissenschaftliche Definition von Tagesschläfrigkeit beziehungsweise Tagesmüdigkeit gibt es nicht. Im Folgenden werden diese beiden Begriffe synonym gebraucht.

Zur diagnostischen Erfassung werden subjektive und objektive Verfahren angewendet. Zu den subjektiven Verfahren gehören Schlaftagebücher und Fragebögen (HEIN 2006).

Im neuropsychologischen Modell nach POSNER UND RAFAL (2000) setzt sich die Leistungsfähigkeit einer Person am Tag aus drei Komponenten zusammen: Vigilanz, selektive und geteilte Aufmerksamkeit. Vigilanz bedeutet die Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsniveaus unter extrem monotonen Bedingungen über einen längeren Zeitraum. Die selektive Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, relevante Reize aus der Gesamtsumme der Reize heraus zu filtern. Geteilte Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, zur

schnellen, automatisierten und kontrollierten Informationsverarbeitung von parallelen oder seriellen Geschehnissen.

Voraussetzung für alle drei Komponenten ist eine tonische (kontinuierliche) und phasische (durch einen Reiz ausgelöste, vorübergehende) zentralnervöse Aktivierung. Diese wird durch eine verminderte Schlafqualität verringert (WEEß ET AL. 2000).

Bei der objektiven Erfassung von Tagesschläfrigkeit wird die Einschlafneigung oder mindestens eine der Komponenten Vigilanz, selektive und geteilte Aufmerksamkeit beziehungsweise Aktivierungsniveau erfasst. Das geschieht durch verschiedene Tests, wie zum Beispiel durch den Multiplen-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) und den Pupillographischen Schläfrigkeitstest (PST) – in beiden Tests wird das tonische Aktivierungsniveau beurteilt – und computergestützte neuropsychologische Tests, die Vigilanz, selektive und geteilte Aufmerksamkeit erfassen.

Der MSLT misst unter standardisierten, polysomnographischen Bedingungen die Einschlaflatenz zu verschiedenen Tageszeiten. Mit zunehmender Schläfrigkeit verkürzt sich die Einschlaflatenz (CARSKADON ET AL. 1986). Die Wertigkeit des MSLT zur Diagnostik von Tagesschläfrigkeit ist sehr gering, da eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite vorliegt. Der MSLT sollte deshalb in dieser Indikation nicht eingesetzt werden (ARAND ET AL. 2005).

Der PST zeichnet das Verhalten der Pupillen im Dunkeln auf und gibt so Auskunft über die unbewusste, zentralnervöse Aktivierung: Eine stabile Pupille spricht für ein hohes Aktivierungsniveau, ein stark schwankender Pupillendurchmesser für Schläfrigkeit (WILHELM ET AL. 1998).

Zu den computergestützten Tests gehört der Vigilanztest nach Quatember und Maly, der in der vorliegenden Studie verwendet wurde und in Abschnitt 3.3 dargestellt wird.

2 Fragestellung

Die Tagesschläfrigkeit als Folge der durch die Schlafapnoe verursachten Schlafstörung ist für psychiatrisch orientierte Schlaflabore einer der wesentlichen Ausgangspunkte für die Beschäftigung mit dieser Erkrankung. Eine rasche Besserung der Schläfrigkeit nach Einleitung einer adäquaten Therapie ist gut belegt (MONTSERRAT/FERRER ET AL. 2001; MUNOZ ET AL 2000; MEURICE ET AL. 1997; ENGLEMAN ET AL. 1994; vgl. 5.3.2 und 5.3.3). Wie wirkt sich die Therapie langfristig aus? Darüber ist wenig bekannt. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, diese Frage anhand von objektiven und subjektiven Parametern zu beantworten. Die Anwendung der Therapie ist naturgemäß eine Voraussetzung für deren Erfolg. Deshalb war vorab die Compliance (Therapietreue) der Patienten zu prüfen. Das Körpergewicht kann einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieeffekt haben, und eine arterielle Hypertonie ist eine wichtige Folge der OSAS. Daher wurden auch diese beiden Faktoren mit untersucht.

Im Einzelnen ergeben sich folgende drei Fragestellungen:

1. Wie compliant sind Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe bei einer Langzeittherapie mit nCPAP, die vor 10 Jahren begonnen worden ist?
2. Wie ändert sich die Vigilanz von Patienten mit OSAS unter einer Langzeittherapie mit nCPAP?
3. Wie verändern sich Blutdruck und Gewicht im Verlauf von 10 Jahren nCPAP-Therapie?

3 Patientenkollektiv und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studienverlauf

Für die Studie wurden alle 105 konsekutiven Patienten ausgewählt, die von 1994 – 1996, also vor mindestens 10 Jahren, im Schlaflabor der Psychiatrischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg mit einem polysomnographisch gesicherten OSAS auf nCPAP eingestellt wurden. Indikation für die Einstellung auf die nCPAP-Therapie waren die subjektiven Beschwerden der Patienten und die Ergebnisse einer kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) von mindestens einer Diagnostiknacht. Bei 98 der 105 Patienten ist vor Therapiebeginn (Zeitpunkt T0) der Vigilanztest nach QUATEMBER und MALY durchgeführt worden. Bei den 7 übrigen Patienten war vor Therapiebeginn kein Vigilanztest durchgeführt worden. Das ist zum Beispiel darauf zurückzuführen, dass Patienten auf Grund visueller oder motorischer Probleme den Test nicht durchführen konnten oder dass technische Mängel am Computer vorlagen.

Bei keinem der Patienten ist vor Therapiebeginn die Tagesmüdigkeit mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) erfasst worden. Dieser Fragebogen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht gebräuchlich und lag auch in keiner validierten deutschen Übersetzung vor.

Zur Einstellung wurde der nCPAP-Druck über zwei Nächte unter polysomnographischer Kontrolle titriert. Ein Teil der Patienten wurde, bei nicht eindeutigen Befund, probatorisch eingestellt.

Nach vier Wochen (Zeitpunkt T4W) wurden die Compliance (primäre Akzeptanz) und der Erfolg der Therapie bei einer ambulanten Wiedervorstellung kontrolliert. Der Betriebsstundenzähler an den Geräten wurde abgelesen und es wurde erneut der Vigilanztest nach QUATEMBER und MALY durchgeführt. Danach wurde die endgültige Entscheidung zur Therapie getroffen. Bei Therapieproblemen oder ungenügender Compliance wurden kurzfristig eine oder mehrere zusätzliche ambulante Wiedervorstellungen vereinbart, bis eine Entscheidung über die längerfristige Fortführung der Therapie getroffen werden konnte. Nach einem Jahr (Zeitpunkt T1J) wurden eine Kontroll-PSG und wiederum der Vigilanztest nach QUATEMBER und MALY durchgeführt. Patienten mit Therapieproblemen oder ungenügender Compliance wurden jährlich einmal stationär nachuntersucht und behandelt. Die jährlichen Kontrollen (T2J, T3J, T4J ...) wurden so lange wiederholt, bis die Probleme beseitigt waren. Einige Patienten sind routinemäßig jährlich zur Kontrolle ins Schlaflabor

der Psychiatrischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg gekommen (vgl. Abbildung 2).

Die Patienten, bei denen kein Vigilanztest vor der Therapieeinleitung vorlag, wurden für die statistische Auswertung aus der Studie ausgeschlossen, aber dennoch kontaktiert und nach ihrer Compliance befragt. Insgesamt wurden also 98 Patienten in die Studie aufgenommen.

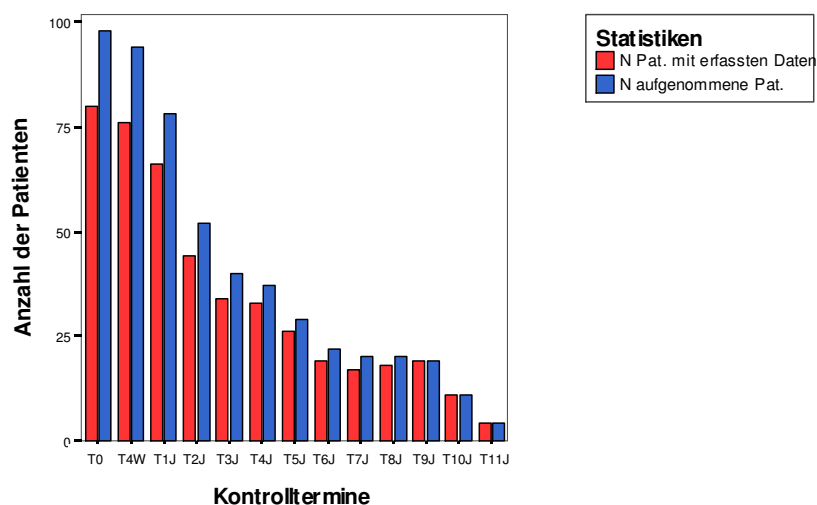


Abbildung 2: Anzahl der Kontrolltermine, die die Patienten wahrgenommen haben, für eingeschlossene Patienten (n=98) und für Patienten mit erfassten Daten (n=80) (T0: Zeitpunkt vor Therapie, T4W: nach 4 Wochen, T1J: nach einem Jahr...)

In der zweiten Hälfte des Jahres 2006 wurden die Daten für die vorliegende Studie erhoben.

15 der 98 Patienten befanden sich in diesem Zeitraum aktuell in Behandlung durch das Schlaflabor der Psychiatrischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg und waren bereit, an der Studie aktiv teilzunehmen. Die Daten und die Daten von Diagnose, Einstellung auf nCPAP und früheren Kontrollen wurden der Dokumentation der Klinik entnommen.

Die anderen 83 Patienten wurden ab Oktober 2006 durch ein Anschreiben, dem eine telefonische Kontaktaufnahme folgte, zu einem ambulanten Termin in das Schlaflabor der Psychiatrischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg eingeladen.

An dem ambulanten Termin (Zeitpunkt T10J) wurde erneut der Vigilanztest nach QUATEMBER und MALY durchgeführt. Die Betriebsstunden des nCPAP-Gerätes wurden abgelesen, um die Compliance zu erfassen. Wenn dies nicht möglich war (vgl. 4.2), dann wurden die Patienten um ihre subjektive Einschätzung der Nutzungsdauer ihres nCPAP-Gerätes gebeten. Es wurde vor allem auf die Angaben zur momentanen Nutzung des nCPAP-Gerätes Wert gelegt.

Die subjektive Müdigkeitssymptomatik der Patienten wurde mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) erfasst. Die Patienten wurden zur Schlafdauer pro Nacht und zur Nutzung des nCPAP-Gerätes (absolut pro Nacht und relativ in Bezug auf die Schlafdauer) sowie zu ihrem Allgemeinzustand (Gewicht, Blutdruck, Medikamente und kardiovaskuläre Ereignisse) befragt. Wenn Patienten aufgrund der Entfernung, ihrer körperlichen Verfassung oder aus terminlichen Gründen nicht in das Schlaflabor kommen konnten, wurden sie telefonisch befragt.

3.2 Erfassung und Definition der Compliance

Collard unterteilt „Compliance“ in die primäre, die sekundäre Akzeptanz und in die eigentliche Compliance, d.h. die Nutzung des nCPAP-Gerätes auch nach der sekundären Akzeptanz (vgl.1.2). Um die eigentliche Compliance beurteilen zu können, muss die Nutzung auch quantitativ erfasst werden.

Es gibt verschiedene Methoden zur Erfassung von Compliance. Generell ist zwischen subjektiven und objektiven Methoden zur Erfassung der Compliance zu unterscheiden.

(1) „Objektive“ Methoden

nCPAP-Geräte sind heute serienmäßig mit Zählwerken, mit denen festgehalten wird, wann und wie lange das Gerät in Betrieb gewesen ist, ausgestattet. Die Angaben der Betriebs- oder Atmungsstundenzähler sind dann die Indikatoren für die Compliance des Patienten.

(2) „Subjektive“ Methoden

Hierbei kommen Befragungen der Patienten selbst oder/und von Menschen aus dem sozialen Umfeld der Patienten infrage, um die Anwendungsdauer zu erfassen.

Soweit es möglich war, wurden in dieser Studie die Betriebsstunden des Gerätes abgelesen, um die Compliance zu erfassen. Das war nicht bei allen Patienten möglich: Viele Geräte sind innerhalb der 10 Jahre ausgetauscht worden. Manche Patienten sind nicht oder ohne Gerät gekommen. In diesen Fällen wurde auf die Patientenangaben zurückgegriffen.

Die erfasste Nutzungsdauer kann entweder absolut betrachtet werden, oder sie kann in Bezug zur Schlafdauer gesetzt werden, die ja sehr unterschiedlich sein kann. Dabei handelt es sich um die so genannte relative Compliance. [Lauer, unveröffentlicht] Diese wird in der vorliegenden Studie betrachtet.

ZULLEY/OHAYON (2000) haben in einer Umfrage ermittelt, dass die mittlere Schlafdauer eines erwachsenen Deutschen 7 Stunden und 14 Minuten beträgt. Vor dem Hintergrund, dass viele Studien (ORTH ET AL. 2006) 5 Stunden nCPAP-Nutzung pro Nacht als Referenzwert für eine ausreichende (absolute) Compliance verwenden, wurde ein Patient in der vorliegenden Studie dann als compliant gewertet, wenn er das Gerät während 66,7 %

seiner Schlafdauer verwendet hatte. Das entspricht einer Nutzung von 5 Stunden bei einer Schlafdauer von 7,5 Stunden.

3.3 Erfassung von Tagesschläfrigkeit und Vigilanz

Die Tagesschläfrigkeit wurde mit der ESS und dem Vigilanztest nach QUATEMBER und MALY in der Version des Wiener-Testsystem 5.10[®] (Testform VIGIL S1, Form nach QUATEMBER und MALY, Version 24.00, Dr. G. Schuhfried G.m.b.H.) gemessen.

Die **Epworth Sleepiness Scale (ESS)** ist ein Fragebogen über acht verhaltensnahe Items; sie wurde 1991 von JOHNS entwickelt. Mittlerweile ist sie eine etablierte Methode zur subjektiven Erfassung der Einschlafneigung. Die Items sind acht typische Alltagssituationen, in denen ein Mensch einschlafen könnte (z.B. beim Lesen, Fernsehen, Autofahren, nach dem Essen). Die Patienten sollen anhand einer Skala von 0 – 3 beurteilen, wie wahrscheinlich sie in diesen Situationen einschlafen würden. Dabei steht 0 für „keine Wahrscheinlichkeit“ und 3 für eine „hohe Wahrscheinlichkeit“. Die Zahlen werden aufsummiert. An Hand dieser Summe (maximal 24) kann die Schläfrigkeit des Patienten beurteilt werden. Für Patienten mit OSAS gab Johns folgende Werte an (JOHNS 1991):

	ESS-Score ± SD
OSAS - Patienten (n=55)	11.7 ± 4.6 (4-23)
OSAS, leichtgradig	9.5 ± 3.3 (4-16)
OSAS, mittelgradig	11.5 ± 4.2(5-20)
OSAS, schwergradig	16.0 ± 4.4(8-23)

Tabelle 1: Richtwerte der Epworth Sleepiness Scale (JOHNS 1991)

BLOCH ET AL. (1999) und SAUTER ET AL (2007) haben sich mit Normwerten für die deutsche Version der ESS befasst. BLOCH ET AL. beschrieb dabei einen Normwert von $5,7 \pm 3,0$ und für Patienten mit OSAS je nach Schweregrad Werte von 12,7 – 15,9 (vgl. Tab. 6):

	ESS-Score±SD
Gesunde Kontrollgruppe (n=159)	5,7±3,0
OSAS, leichtgradig	12,7±4,8
OSAS, mittelgradig	13,5±5,3
OSAS, schwergradig	15,9±4,5

Tabelle 2: ESS-Score nach BLOCH ET AL. 1999

BÜTTNER ET AL 2004 fanden ebenfalls einen bedeutenden Unterschied zwischen Gesunden ($5,95 \pm 3,2$) und OSAS-Patienten ($10,55 \pm 5,04$), während es zwischen den Altersklassen keine signifikanten Unterschiede gab. Bei der Definition des Normalbereichs als Mittelwert \pm eine Standardabweichung liegt dieser bei einem ESS-Score von ungefähr 3 – 9.

Im Folgenden wird deshalb ein ESS-Score über 10 als eindeutig pathologisch gewertet.

Der **Vigilanztest nach QUATEMBER und MALY** in der Version des Wiener-Testsystem 5.10[®] (Testform VIGIL S1, Form nach QUATEMBER und MALY, Version 24.00, Dr. G. Schuhfried G.m.b.H.) ist ein computergestütztes Testverfahren. Es basiert auf dem Uhrprinzip, das 1950 von Mackworth entwickelt wurde. Der PC-Bildschirm zeigt eine Kreisbahn, die aus 32 kleinen Kreisen ähnlich den Stundenstrichen einer Uhr gebildet ist. Von Kreis zu Kreis springt ein hell aufleuchtender Punkt im Uhrzeigersinn auf der vorgegebenen Kreisbahn. Ein Sprung dauert 1,5 Sekunden. Wenn der Punkt einen der kleinen Kreise auslöst, also ein Doppelsprung auftritt, muss der Patient so schnell wie möglich auf eine Taste drücken. Während der ca. 25-minütigen Dauer treten insgesamt 100 dieser kritischen Reize in unregelmäßigen Abständen auf (Reizdichte: 4/min).

Als Leistungskriterien werden die Reaktionszeiten, deren Streuung und das Reaktionsverhalten (Anzahl der richtigen, der ausgelassenen oder der falsch positiven Reaktionen) gemessen. Dadurch wird das Ausmaß und die Variabilität beziehungsweise Konstanz des Leistungsverhaltens über die Testdauer erfasst (WEEB ET AL. 2000; POPP/SAUTER 2007).

In verschiedenen klinischen Untersuchungen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Testergebnissen von Patienten mit OSAS und Gesunden gefunden (FULDA/SCHULZ 2001, 2003).

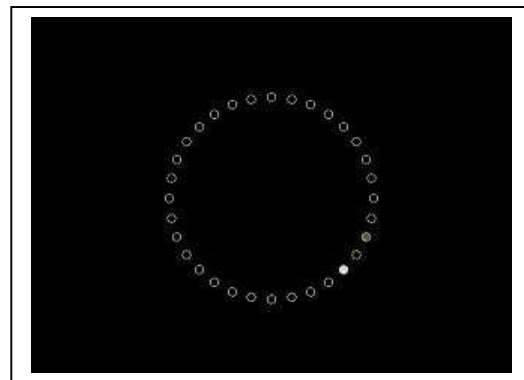


Abbildung 3: Vigilanztest nach Quatember und Maly; Wiener Testsystem. Abbildung aus POPP/SAUTER 2007

Es ist bei jedem in die Studie aufgenommenen Patienten ein Vigilanztest vor Therapiebeginn durchgeführt worden, bei 86 Patienten nach 4 Wochen (T4W), bei 72 Patienten nach einem Jahr (T1J) und bei 52 Patienten nach 10 Jahren (T10J).

Die ESS wurde erst 1997 im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg eingeführt, so dass keine Ausgangswerte vor Therapiebeginn vorlagen. Da der Vigilanztest das subjektive Empfinden der Tagesmüdigkeit nicht wiedergibt und voraussetzt, dass der Patient ins Schlaflabor kommt, wurde die ESS dennoch zum Zeitpunkt T10J erhoben.

Die Auswertung des Vigilanztests geschah in zwei Varianten: Anhand der Anzahl der Auslassungen und anhand der durch das Bezirksklinikum Regensburg eingeführten Bewertungspunkte nach GEISLER und CRÖNLEIN (Persönliche Mitteilung).

Die Bewertungspunkte werden anhand der Kriterien Mittlere Reaktionszeit (Mitt RT), Streuung der Reaktionszeit (Streuung d. RT) und Anzahl der Auslassungen (Auslassungen) vergeben. Es müssen die Grenzwerte aller Kriterien erfüllt sein, um eine entsprechende Bewertung vergeben zu können. Die Grenzwerte sind in Tabelle 3 aufgelistet. Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Normstichprobe zum MSLT (GEISLER ET AL. 2006).

Kat.	Bewertung	Mitt. RT	Streuung d. RT	Auslassungen
0	ungestört	0,53	0,11	2
1	leicht gestört	0,6	0,15	4
2	deutlich gestört	0,67	0,20	7
3	stark gestört	0,75	0,25	9
4	sehr stark gestört	>0,75	>0,25	>9

Tabelle 3: Orientierungspunkte zur Bewertung des Vigilanztests nach GEISLER und CRÖNLEIN (Persönliche Mitteilung). RT = Reaktionszeit

3.4 Erfassung von Blutdruck und Gewicht

Der Blutdruck wurde bei Patienten routinemäßig vor Therapiebeginn und bei allen Kontrollterminen gemessen. Die Messung wurde nichtinvasiv am Oberarm mit einem Sphygmomanometer gemäß den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft (DHL) durchgeführt. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt T10J nicht kommen konnten, wurde er telefonisch erfragt.

Der Blutdruck wird im Folgenden dann als hyperten eingestuft, wenn der systolische Wert größer/gleich 140 und/oder der diastolische Wert größer/gleich 90 beträgt. Auch diese Kriterien richten sich nach den aktuellen Leitlinien der DHL, die sich auf die Empfehlung der WHO/ISH (International Society of Hypertension) von 1999 stützt.

Zum Zeitpunkt T0 wurden die Patienten gewogen und ihre Körpergröße gemessen, zum Zeitpunkt T10J wurden diese Daten erfragt. Aus Körpergewicht und Größe wurde der im Folgenden verwendete Body-Mass-Index (BMI) errechnet.

3.5 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit Statistical Package for Social Sciences SPSS für Windows (Version 14, SPSS Inc. 2005) ausgewertet. Dabei wurden deskriptive Statistiken (Median mit Minimum und Maximum bzw. Mittelwert mit Standardabweichung), parametrische und nonparametrische Tests angewandt: Bei parametrischen Daten (Blutdruck) wurde mit dem Student`s-t-Test gerechnet, bei nonparametrischen Daten (Auswertung von ESS und Vigilanztest) mit dem Wilcoxon-Test beziehungsweise bei unverbundenen Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test (Vergleich der ESS anhand der Compliance). Bei Verlaufskontrollen wurden nur Werte verwendet, die für die entsprechende Variable zu allen Zeitpunkten vorhanden waren. Korrelationen nonparametrischer Daten wurden mit der nonparametrischen Version des Korrelationstests nach Spearman überprüft.

Als signifikant wurden Ergebnisse bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ bewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

(1) Anthropometrische Daten und Ausgangsbefund

Die für die Studie ausgewählten 98 Patienten - 12 Frauen, 86 Männer - waren zu Beginn der nCPAP-Therapie im Durchschnitt 53 Jahre alt (32 – 79 Jahre). Der Median der Werte für den Body-Mass-Index (BMI) aller 98 Patienten lag bei 32 (22 – 48), der Median der Werte für den Apnoe-Hyponoe-Index (AHI) lag bei 30,5/h (5 – 209). Der Mittelwert des initialen nCPAP-Drucks lag bei $8,3 \pm 2,2$ mbar.

(2) Rücklauf

Von den für die Studie ausgewählten 98 Patienten konnten 9 Patienten (9,2 %) weder brieflich noch telefonisch erreicht werden. Die Anschreiben an diese Patienten kamen mit dem Vermerk der Post „Adressat unbekannt“ zurück. Unter den der Klinik bekannten Telefonnummern meldeten sich fremde Personen oder es gab keinen Anschluss unter dieser Nummer. Trotz intensiver Recherche ist es nicht gelungen, die neuen Anschriften dieser Patienten oder irgendwelche anderen Informationen über sie zu erhalten. 8 Patienten (8,2 %) waren bereits verstorben und 1 Patient (1,0 %) hat die Teilnahme verweigert. 53 Patienten (54,1 %) sind zu einem ambulanten Termin in die Klinik gekommen und haben sich aktiv an der Untersuchung beteiligt. 27 Patienten (27,0 %) konnten aufgrund der Entfernung, des Alters, der physischen oder psychischen Verfassung oder aus zeitlichen Gründen nicht zu dem ambulanten Termin in die Klinik kommen. Dennoch waren sie bereit, ihre Daten zu der Studie beizutragen. Diese Patienten wurden ausführlich telefonisch befragt. Insgesamt sind auf diese Weise die aktuellen Daten von 80 Patienten erfasst worden, das entspricht einem Rücklauf von 88,9 % der Nicht-Verstorbenen. Damit liegen Informationen über 90,8 % der Ausgangsgruppe vor.

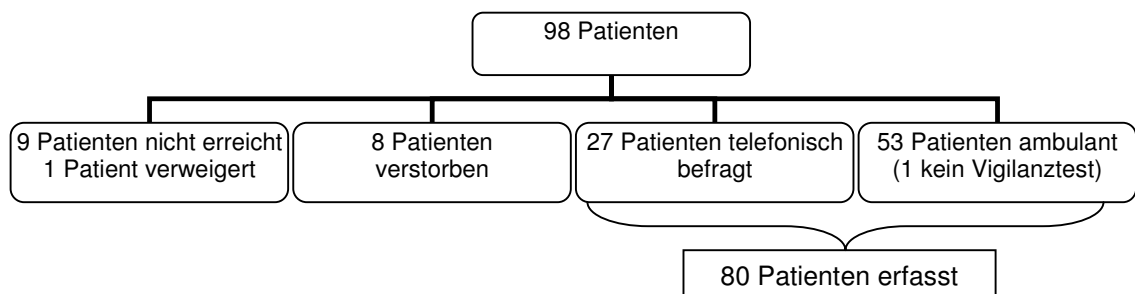


Abbildung 4: Rücklauf

Bezogen auf die Patienten mit primärer Akzeptanz (vgl. 4.2.1) ist die Response ebenfalls 90 %. Über 80 der 89 Patienten mit primärer Akzeptanz liegen aktuelle Daten vor (vgl. Abbildung 5).

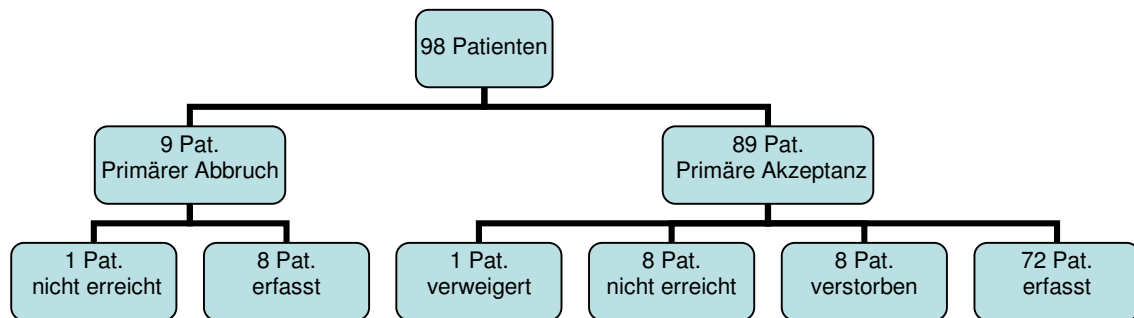


Abbildung 5: Primäre Akzeptanz und Response der Patienten

(3) Verstorbene Patienten

Von den 89 Patienten, über die Informationen vorliegen, sind bereits 8 verstorben. 3 Patienten sind im letzten Jahr, ein Patient ist vor 2 Jahren, einer vor 3 Jahren und ein weiterer Patient vor 4 Jahren verstorben (vgl. Abbildung 6). Bei zwei weiteren Patienten ist das genaue Sterbedatum unbekannt. Einer der beiden war bis 2003 regelmäßig in stationärer Kontrolle und war 2003 bereits 86 Jahre alt. Für die folgenden Statistiken wurde 2003 als Todesjahr zugrunde gelegt.

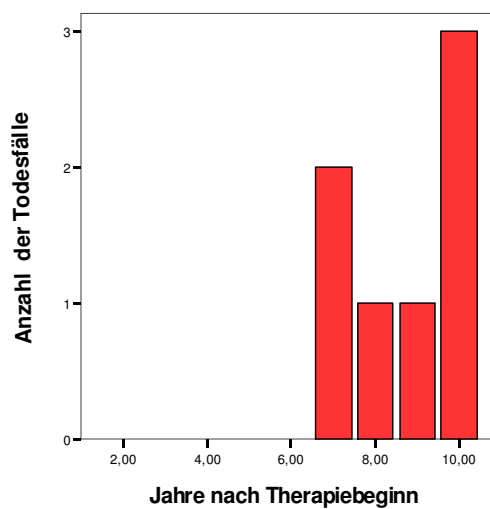


Abbildung 6: Verteilung der Todesfälle während des Follow-up (n = 7, ohne Patient mit unbekanntem Todesdatum)

Ein Patient verstarb an einem Schlaganfall; bei den anderen ist die Todesursache nicht bekannt.

Ausgenommen den Patienten mit unbekanntem Sterbedatum liegt das mittlere Sterbealter bei 73 Jahren. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die Patienten im Mittel 65 Jahre (46 – 79 Jahre). Der mittlere AHI lag bei Therapiebeginn bei 32, der mittlere BMI bei 30,8, der systolische Blutdruck bei 147 mmHg und der diastolische Blutdruck bei 87 mmHg. Diese Daten sind in Tabelle 4 zur Übersicht zusammengefasst.

Werte bei Therapiebeginn	Verstorbene (n=8)	Überlebende (n=80)	Mann-Whitney-U-Test	
			Z	p
Alter	65J	53J	-2,287	0,022
AHI	32/h	35/h	-0,725	0,468
BMI	30,8kg/m ²	33 kg/m ²	-0,877	0,380
RR systolisch	147mmHg	144mmHg	-0,921	0,357
RR diastolisch	87mmHg	91mmHg	-0,843	0,399

Tabelle 4: Ausgangsdaten der Verstorbenen und der Überlebenden vor Therapiebeginn

Die anthropometrischen Daten der verstorbenen Patienten aus dem Patientenkollektiv dieser Studie zum Zeitpunkt T0 weichen – ausgenommen das Alter – nicht signifikant von den Daten der Überlebenden zum Zeitpunkt T0 ab (vgl. Tabelle 4). Die Verteilung der Geschlechter stimmt zwischen den beiden Gruppen ebenfalls überein: Von den 98 Patienten des gesamten Patientenkollektivs sind 12 Frauen (12,2 %) und unter den 8 verstorbenen Patienten befindet sich 1 Frau (12,5 %).

Die Anzahl der von den Verstorbenen wahrgenommenen Kontrolltermine gleicht der der erfassten Patienten (vgl. Abbildung 7).

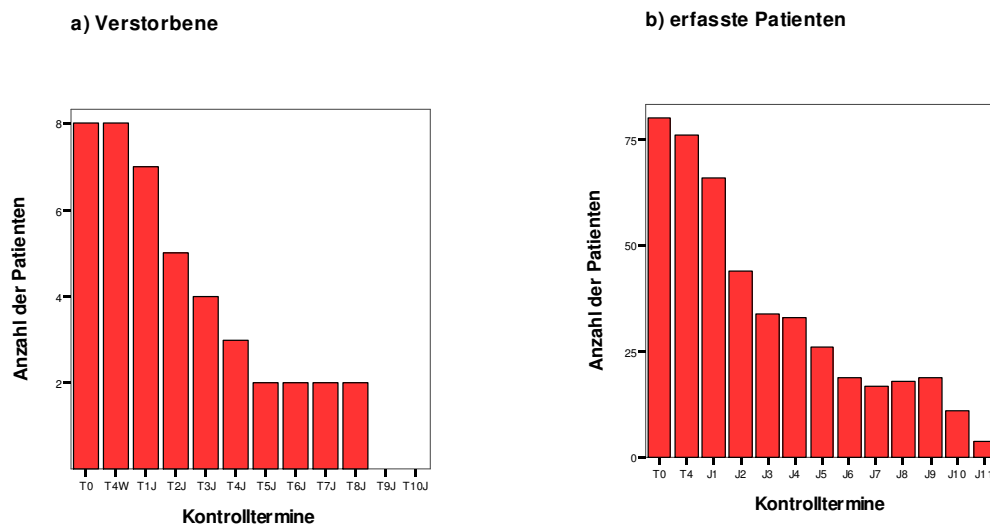


Abbildung 7: Anzahl der Kontrolltermine a) bei den Verstorbenen (n = 7); b) bei den erfassten Patienten (n = 80)

Alle Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen waren zumindest zur Kontrolle nach vier Wochen gekommen. Es gab also keine primären Abbrecher. Die Compliance bei der letzten Kontrolle der Patienten lag im Mittel bei 7,2 Stunden pro Nacht (Median). Da keine Daten über die Schlafdauer der Patienten vorlagen, ließ sich nur die absolute Compliance berechnen. Bei den Überlebenden, die nach 10 Jahren das Gerät noch nutzten, liegt der Median bei 7 Stunden pro Nacht. Die Compliance unterscheidet sich also kaum (vgl. Abbildung 8).

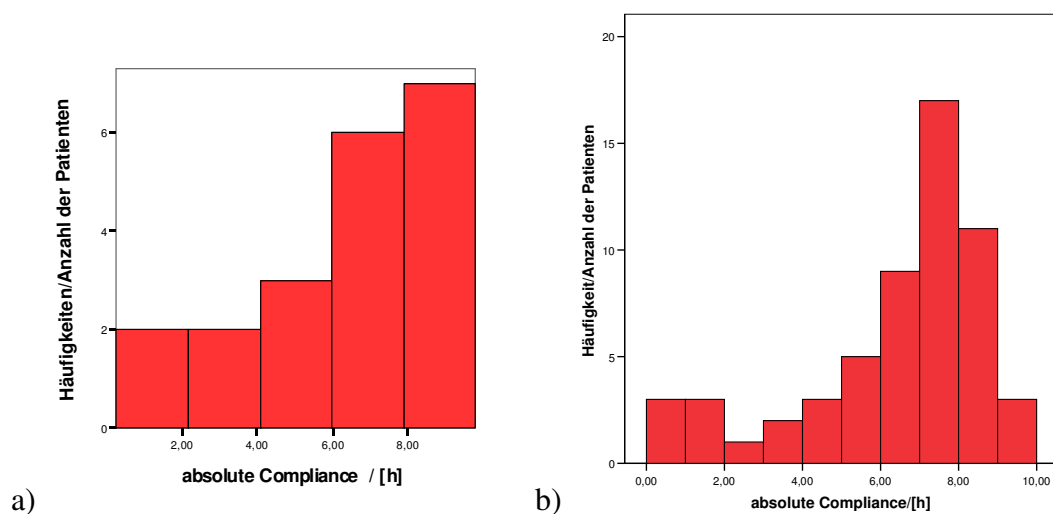


Abbildung 8: absolute Compliance a) der Verstorbenen (n = 7), b) der Überlebenden (n = 80)

4.2 Compliance

Bei 30 von 80 Patienten (37,5 %) war es möglich, die Betriebsstunden ihres nCPAP-Gerätes abzulesen und so objektive Werte zur Bestimmung der Compliance zu erhalten. Bei 3 dieser 30 Patienten wich die auf diese Weise erfasste „objektive Compliance“ stark von der von den Patienten als glaubhaft angegebenen Nutzungsdauer ab. Zwei Patienten gaben eine längere krankheitsbedingte Pause an. Der Dritte gab keinen Grund an. Da hier auf die momentane Compliance eingegangen werden sollte, wurden in diesen Fällen die Patientenangaben übernommen.

Bei den übrigen 50 Patienten (62,5 %) war es nicht möglich, die Betriebsstunden zu erfassen: Das gilt insbesondere für die telefonisch befragten Patienten. Andere Patienten hatten vergessen, ihr Gerät zum Termin mitzubringen. Außerdem war bei vielen Patienten das Gerät – zum Teil sogar mehrfach – ausgetauscht worden, so dass die Betriebsstunden der zuletzt benutzten Geräte keinen verwendbaren Wert ergaben.

In diesen Fällen wurde die von den Patienten angegebene Nutzungsdauer pro Nacht verwendet.

Bei den 15 Patienten, die zu einem regulären Kontrolltermin zum Zeitpunkt T10 kamen und deren Daten nicht speziell für die Studie erfasst wurden, fehlen die subjektiven Angaben.

Bei 12 Patienten liegen sowohl subjektive Angaben als auch eine objektive Erfassung der Compliance vor. Der Median der objektiven Compliance liegt bei dieser Gruppe bei 6,45 Stunden pro Nacht, der der subjektiven im Vergleich dazu bei 7,25 Stunden pro Nacht. Dieser Unterschied ist nach dem Wilcoxon-Test signifikant ($Z = -2,378$; $p = 0,017$).

4.2.1 Primäre und sekundäre Akzeptanz

Von den 80 in die Studie aufgenommenen und erfassten Patienten haben 61 (76,3 %) Patienten ihr nCPAP-Gerät auch noch 10 Jahre nach dem Beginn ihrer Therapie genutzt. 8 (10 %) Patienten haben die Therapie innerhalb der ersten 4 Wochen abgebrochen, zwei dieser Patienten haben eine chirurgische Therapie vorgezogen und eine Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) erhalten.

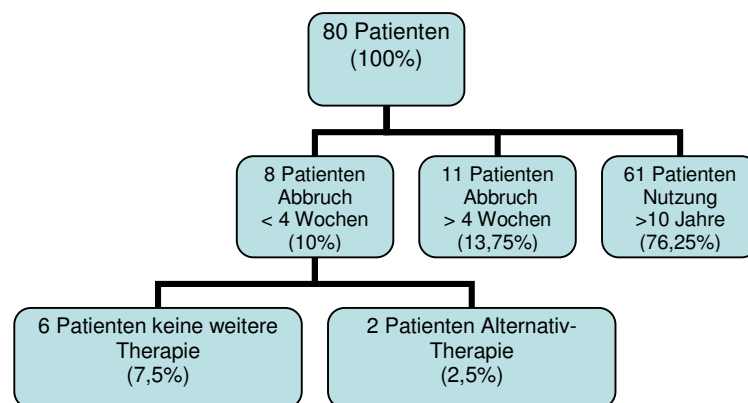


Abbildung 9: Dauer der Nutzung des CPAP-Gerätes

72 Patienten waren nach den ersten 4 Wochen zum Teil probatorischer Therapie zu einer Langzeitbehandlung bereit. Das entspricht einer primären Akzeptanz von 90 %. Von diesen 72 Patienten nutzen heute noch 84,7 % ihr Gerät, was der sekundären Akzeptanz entspricht.

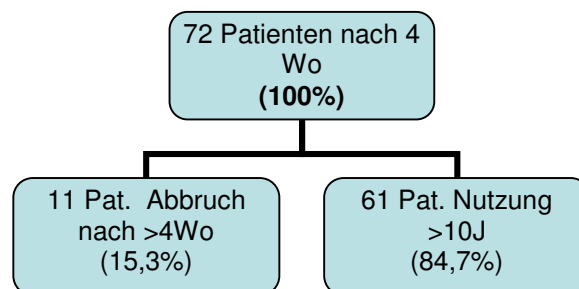


Abbildung 10: Patienten mit primärer Akzeptanz

Im Durchschnitt fand der sekundäre Abbruch nach 6,64 Jahren (Range: 2 – 10) statt. Nach 5 Jahren hatten 3 der Patienten mit primärer Akzeptanz die Therapie abgebrochen (4,2 %). 6 der 11 sekundären Abbrecher (54,5 %) beendeten die Therapie erst 8 – 10 Jahre nach Therapiebeginn.

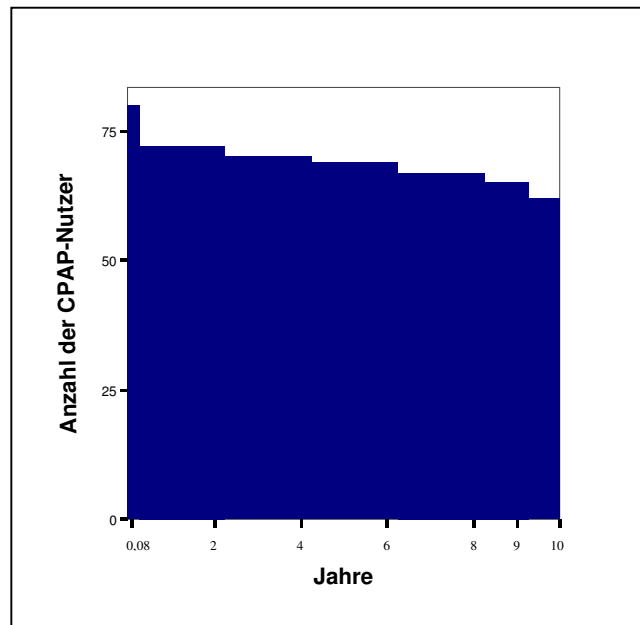


Abbildung 11: Anzahl der verbleibenden nCPAP-Nutzer im Verlauf der 10 Jahre ($n_{T0} = 80$; $n_{T10J} = 61$)

Die Patienten, die die Therapie sekundär abgebrochen haben, wiesen vor Abbruch eine recht hohe Compliance auf. Drei dieser 11 Patienten haben ihre Therapie beendet, weil sie das nCPAP-Gerät nicht vertragen haben, 4 Patienten, weil die Behandlung einer anderen Erkrankung vordringlich geworden war. 5 Patienten haben ihre nCPAP-Therapie endgültig beendet, weil sie auch ohne nCPAP keine Beschwerden mehr hatten. Die Beschwerden traten auch nach über einem Jahr Therapieaussetzen nicht mehr auf. Ein Patient musste auf Grund eines intraoperativen Komas und sehr schweren Folgen der Erkrankung und des Eingriffs eine Zeit lang mit der nCPAP-Therapie aussetzen, hat aber zur erneuten Einstellung auf CPAP bereits wieder einen Termin in einem Schlaflabor. Dieser Patient ist unter „Abbrecher wegen anderweitiger Erkrankungen“ eingeordnet worden, da in diesem Zusammenhang nur die momentane Nutzung des nCPAP-Gerätes berücksichtigt wird.

nach Jahr	Grund	C _{rel} vorher
2 *	„Gewichtsreduktion“ *	0,43
2	„Eitrige Druckstellen“	1
4	„Schnupfen“ (auf das Gerät zurückgeführt)	0,8
6	„Unangenehm“	0,71
6 *	„keine Müdigkeit mehr“ *	0,86
8	„Lungenentzündung“	1
8 *	„keine Aussetzer mehr“ *	0,66
9 *	„lt. Frau keine Aussetzer mehr“ *	1
9 *	„keine Müdigkeit mehr“ *	1
9 **	„Intraoperatives Koma mit Multiorganversagen“ **	1
10	„Schilddrüsen-OP“	1

Tabelle 5: Patienten, die die Therapie nach 4 Wochen oder später abgebrochen haben, und die Gründe für den Abbruch

* nach Therapieabbruch keine Beschwerden mehr

** erneute Einstellung auf nCPAP geplant

4.2.2 Compliance

Von den 61 Patienten, die 10 Jahre nach Beginn ihrer Therapie ihr nCPAP-Gerät noch nutzen, nutzen es 52 (85,2 %) Patienten mit einer guten Compliance (relative Nutzung > 0,67). Die anderen 9 (14,8 %) Patienten hatten eine Compliance von weniger als 0,67 % der Nacht, wobei der Median bei 0,34 (0,12 – 0,5) lag. Der Median der Patienten mit guter Compliance lag bei 1. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 13 dargestellt.

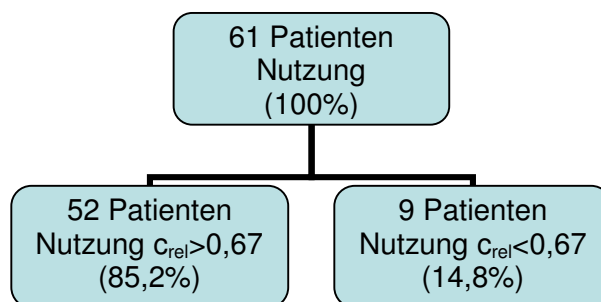


Abbildung 12: Compliance der Patienten mit sekundärer Akzeptanz

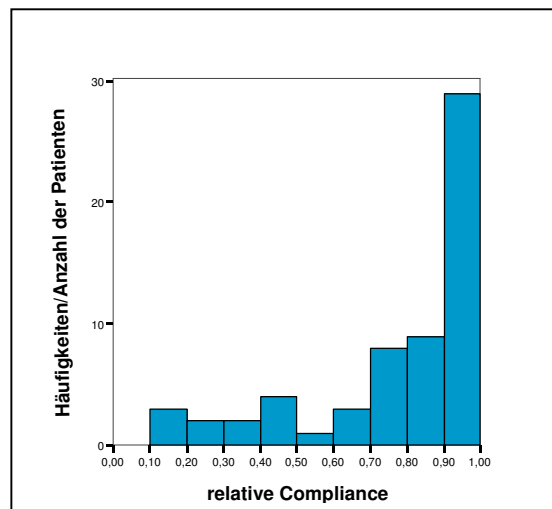
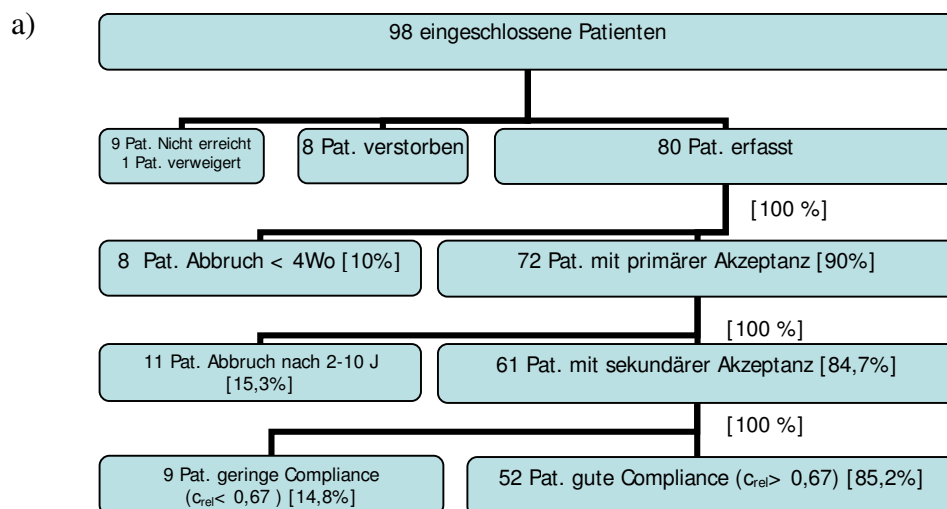


Abbildung 13: Die Verteilung für die relative Compliance bei den heutigen Nutzern (n = 61)

Die Ergebnisse zur Compliance sind in Abbildung 14a) zur besseren Übersicht nochmals zusammengefasst.



b)

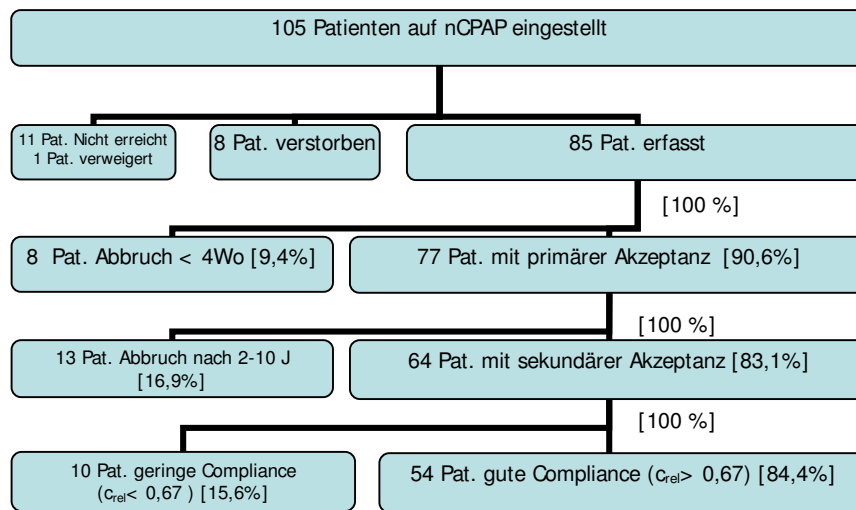


Abbildung 14a) nCPAP-Compliance der 98 eingeschlossenen Patienten;
14b) nCPAP-Compliance der 105 konsekutiv auf nCPAP eingestellten Patienten

Um in der ganzen Arbeit von einem einheitlichen Kollektiv auszugehen, wurden die 7 Patienten ohne Vigilanztest vor Therapiebeginn aus der Studie ausgeschlossen (vgl. 3.1.). Um sicher zugehen, dass diese Ausschlusskriterien die Ergebnisse der Compliance nicht verfälschen, wurde auch zu diesen ausgeschlossenen Patienten Kontakt aufgenommen wurde. Von den 7 Patienten konnten 2 trotz mehrfacher Bemühungen nicht erreicht werden. Von den 5 Patienten, die erreicht werden konnten, haben 3 Patienten erklärt, dass sie ihr nCPAP-Gerät weiterhin regelmäßig nutzen. Der eine der beiden Patienten, die das nCPAP-Gerät nicht mehr genutzt haben, hatte seine nCPAP-Therapie nach 6 Jahren abgebrochen, weil er mit dem Gerät „nicht mehr zurecht kam“, wie er am Telefon gesagt hat. Der andere der beiden Patienten hat seine nCPAP-Therapie nach 8 Jahren beendet, weil er keine Beschwerden mehr hatte.

Die Ergebnisse aller 105 Patienten, die auf nCPAP eingestellt worden waren, wurden in Tabelle 14b dargestellt. Diese Daten zur Compliance unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des eingeschlossenen Kollektivs. Dies zeigt, dass das Kollektiv ohne Einschränkung auf die Anzahl der Patienten, bei denen anfänglich ein Vigilanztest durchgeführt wurde, begrenzt werden kann.

4.3 Vigilanz

Bei der Einstellung der Patienten vor 10 Jahren wurde die Vigilanz mit dem Vigilanztest, nicht aber mit der ESS gemessen.

Zum Zeitpunkt T10J wurde bei 74 Patienten die ESS erhoben. Der Vigilanztest konnte zu diesem Zeitpunkt nur bei den 52 Patienten erhoben werden, die bereit waren, dazu ins Schlaflabor zu kommen. Es waren hauptsächlich Patienten, die ihr Gerät heute noch nutzen.

4.3.1 Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanztest nach Quatember und Maly

Zunächst wurde ein Korrelationstest in der nichtparametrischen Version nach Spearman durchgeführt. Dabei ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen ESS und dem Vigilanztest.

Bei der Auswertung des Vigilanztests anhand der ausgelassenen Reaktionen beträgt der Korrelationskoeffizient $\rho = 0,166$, bei der Auswertung anhand der Orientierungspunkte (vgl. 3.3) ist $\rho = -0,006$ (Abbildung 15).

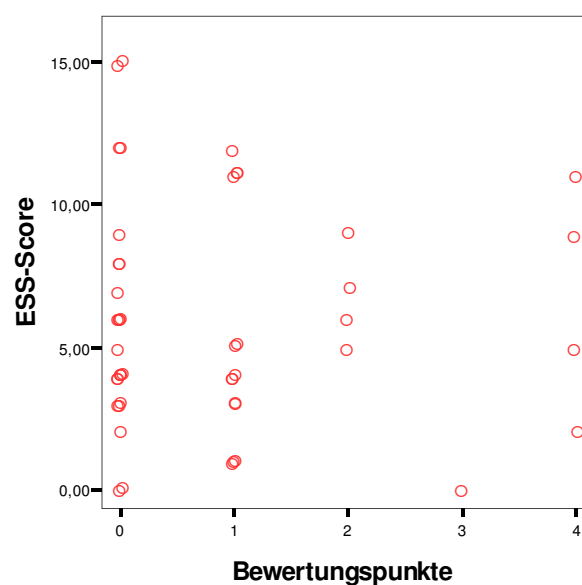


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen ESS und Ergebnis des Vigilanztests (Auswertung anhand der Bewertungspunkte) zum Zeitpunkt T10J; $n = 52$

4.3.2 Epworth Sleepiness Scale

Für die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale zum Zeitpunkt T10J werden die Patienten in folgende Gruppen aufgeteilt: In die Gruppe der primären Abbrecher ($n = 8$), in die Gruppe der Sekundären Abbrecher ($n = 11$) – mit einer Untergruppe „Sekundäre Abbrecher mit Beschwerdefreiheit“ ($n = 5$) –, in die Gruppe der Patienten mit ungenügender Compliance ($n = 9$) und in die Gruppe der complianten Patienten ($n = 52$).

Die Gruppe der primären Abbrecher:

Bei 6 der 8 Frühabbrecher liegt ein ESS-Wert für den Zeitpunkt T10J vor. Der Median dieser Werte liegt bei 8,5. Die Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte ist in Abbildung 16 dargestellt. 1 Patient hat einen Wert über 10.

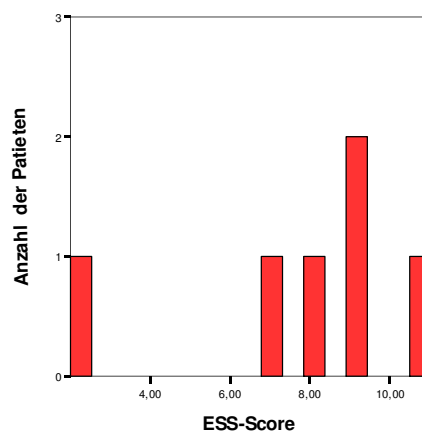


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der Frühabbrecher ($n = 6$) zum Zeitpunkt T10J

Der Unterschied zur Gruppe der complianten Patienten ist nicht signifikant ($p = 0,86$; Mann-Whitney-U-Test).

Die Gruppe der sekundären Abbrecher:

Bei den 11 Spätabbrechern liegt der Median der ESS -Werte für den Zeitpunkt T10J bei 5. Die Skala wird deutlich von 2 Extremfällen geprägt: 2 Patienten mit einem ESS-Wert von jeweils 15.

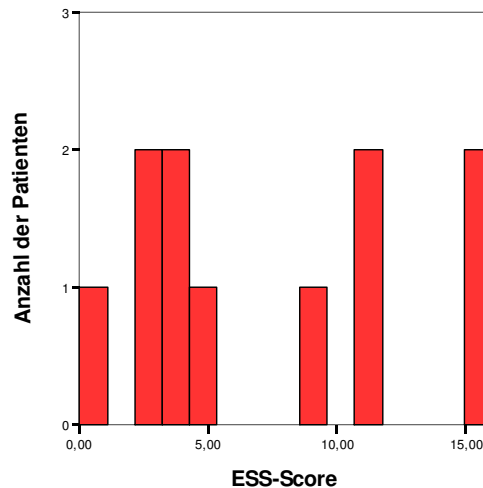


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der Spätabbrecher (n = 11) zum Zeitpunkt T10J

Einer der zwei Patienten (mit 2 Sternen in der Tabelle gekennzeichnet) hatte in Folge einer Operation ein 6-wöchiges Koma mit schweren Folgeschäden erlitten. Seitdem ist sein gesamter Allgemeinzustand sehr schlecht. Dieser Patient möchte erneut auf nCPAP eingestellt werden. Der andere Patient, der ebenfalls einen ESS-Wert von 15 hat, hatte schon von Anfang an ein sehr schlechtes Ergebnis beim Vigilanztest (Bewertung 4). Das Ergebnis hat sich bei ihm auch unter nCPAP-Therapie nicht gebessert (Bewertung 4). Schließlich hat er das Gerät nicht mehr verwendet, weil es ihm zu unangenehm war. Andere Patienten, die aus verschiedenen Gründen abgebrochen haben, haben ESS-Werte von 3, 4, 9 oder 11.

nach Jahr	Grund	ESS10	c _{rel} vorher
2	„Eitrige Druckstellen“	9	1
4	„Schnupfen“ (auf das Gerät zurückgeführt)	4	0,8
6	„Unangenehm“	15	0,71
8	„Lungenentzündung“	11	1
9 **	„Intraoperatives Koma mit Multiorganversagen“ **	15	1
10	„Schilddrüsen-OP“	3	1
2 *	„Gewichtsreduktion“ *	3	0,43
6 *	„keine Müdigkeit mehr“ *	0	0,86
8 *	„keine Aussetzer mehr“ *	4	0,66
9 *	„lt. Frau keine Aussetzer mehr“ *	11	1
9*	„keine Müdigkeit mehr“ *	5	1

Tabelle 6: Verteilung der ESS zum Zeitpunkt T10J (ESS10) in Gruppe der Spätabbrecher. (*Spätabbrecher mit Beschwerdefreiheit; ** Patient möchte erneut eingestellt werden)

Die Untergruppe „Sekundäre Abbrecher mit Beschwerdefreiheit“:

Die 5 Patienten (mit einem Stern in der Tabelle 6 gekennzeichnet), die die Therapie abgebrochen haben, weil sie keine Beschwerden mehr hatten, haben folgende ESS-Werte: 0, 3, 4, 5 und 11. Der Median liegt bei 4. Hier fällt der Patient auf, der einen ESS-Wert von 11 hat – das liegt bereits im pathologischen Bereich –, und trotzdem abgebrochen hat, weil er nach Aussage seiner Frau keine Aussetzer mehr gehabt hätte und er deswegen das Gerät nicht mehr brauche. Die ESS-Werte der anderen Patienten in dieser Gruppe liegen unterhalb des pathologischen Bereichs.

Die Gruppe der Patienten mit geringer Compliance:

Der Median der Patienten mit geringer Compliance ($n = 9$) liegt bei 4.

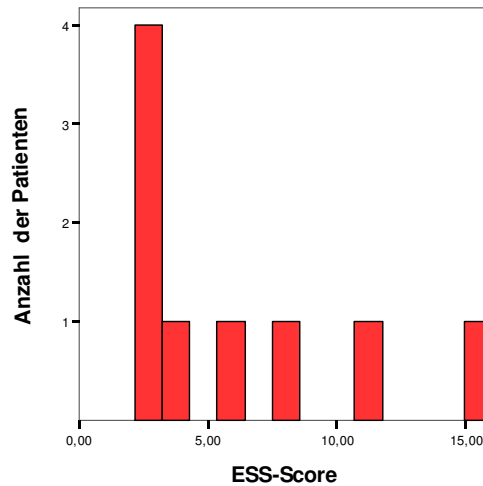


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der ungenügend complianten Patienten ($n = 9$) zum Zeitpunkt T10J

Bei zwei Patienten liegen die ESS-Werte über der Grenze von 10. Bei dem Patient mit einem ESS-Wert von 15 weicht dieser Wert stark von seinem objektiven Vigilanzwert ab. In allen 4 Vigilanztests hatte dieser Patient eine Bewertung mit 0. Bei der Patientin mit einem ESS-Wert von 11 ist eine schwerere Form der rezidivierenden depressiven Störung bekannt.

Die Gruppe der Patienten mit guter Compliance:

Bei 48 der 52 Patienten mit guter Compliance liegt ein ESS-Wert vor. Der Median der ESS-Werte liegt hier bei 5 (n = 48).

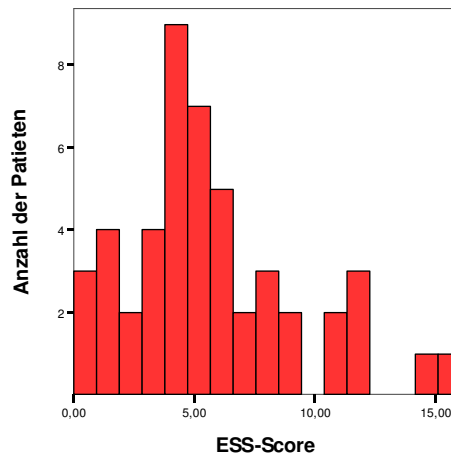


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der complianten Patienten (n = 48) zum Zeitpunkt T10J

Es gibt in dieser Gruppe 7 Patienten (14,6 %) mit einem pathologischen ESS-Wert: Ein Patient mit einem ESS-Wert von 16 hat kognitive Störungen in Folge eines Apoplexes. Ein weiterer Patient mit einem Wert von 15 hat außer dem OSAS ein Restless-legs-Syndrom und leidet an Depressionen. Zwei der Patienten mit einem ESS-Wert von 12 sind möglicherweise medikamentös bedingt müde; sie nehmen Antiepileptika. Bei den zwei Patienten mit einem ESS-Wert von 11 leidet ein Patient an einem Restless-legs-Syndrom und den Folgen eines Arnold-Chiari-Syndroms.

Es finden sich unter den 48 complianten Patienten zwei Patienten mit einem erhöhten ESS-Wert, der nicht auf eine andere Symptomatik zurückgeführt werden kann.

Gruppe	n	Median ESS
Primäre Abbrecher	6	8,5
Sekundäre Abbrecher	11	5
Sekundäre Abbrecher mit Beschwerdefreiheit	5	4
Geringe Compliance	9	4
Gute Compliance	48	5

Tabelle 7: Übersicht über die ESS-Werte zum Zeitpunkt T10J für die verschiedenen Gruppen

4.3.3 Vigilanztest nach Quatember und Maly

Der Vigilanztest wurde auf zwei Arten ausgewertet: zum einen anhand der ausgelassenen Reaktionen, zum anderen anhand der Orientierungspunkte zur Bewertung des Vigilanztests. Ausgewertet wurden die Tests der 32 complianten Patienten, die alle 4 Vigilanztests gemacht hatten. Der erste Test war zu Beginn der nCPAP-Therapie (T0), der zweite Test 4 Wochen nach Beginn der nCPAP-Therapie (T4W), der dritte Test 1 Jahr nach Beginn der nCPAP-Therapie (T1J) und der vierte Test 10 Jahre nach Beginn der nCPAP-Therapie (T10J).

(1) Auswertung der Anzahl der ausgelassenen Reaktionen

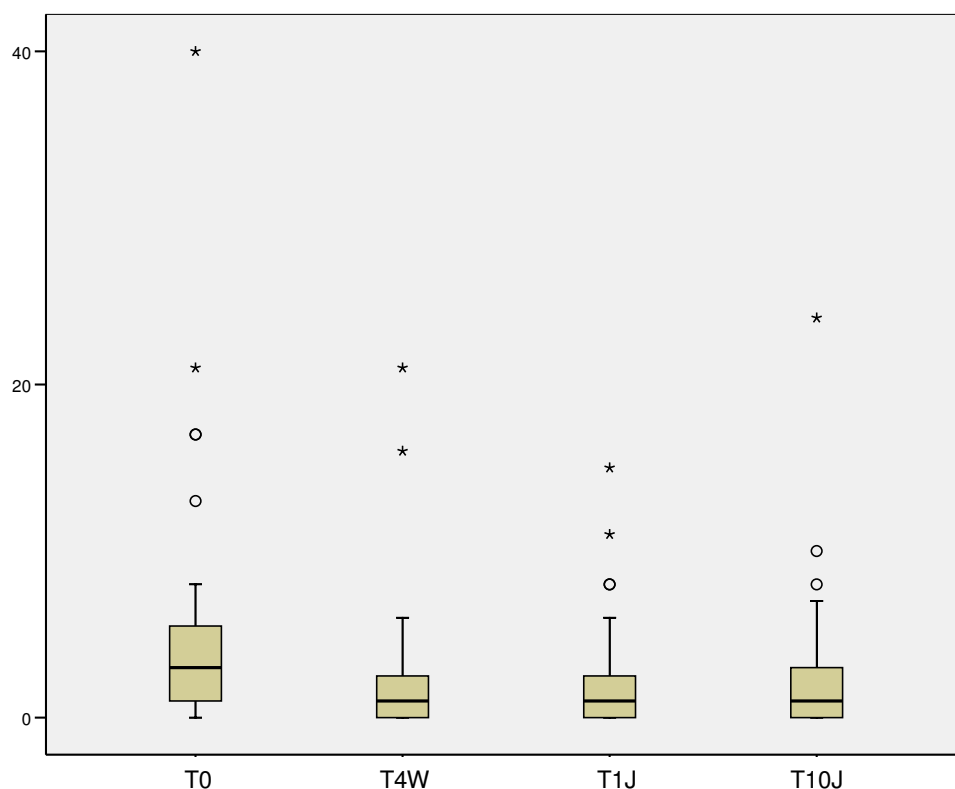


Abbildung 20: Zahl der ausgelassenen Reaktionen im Vigilanztest nach Quatember Maly im Zeitverlauf (n = 32)

Erklärung zum Boxplot-Diagramm:

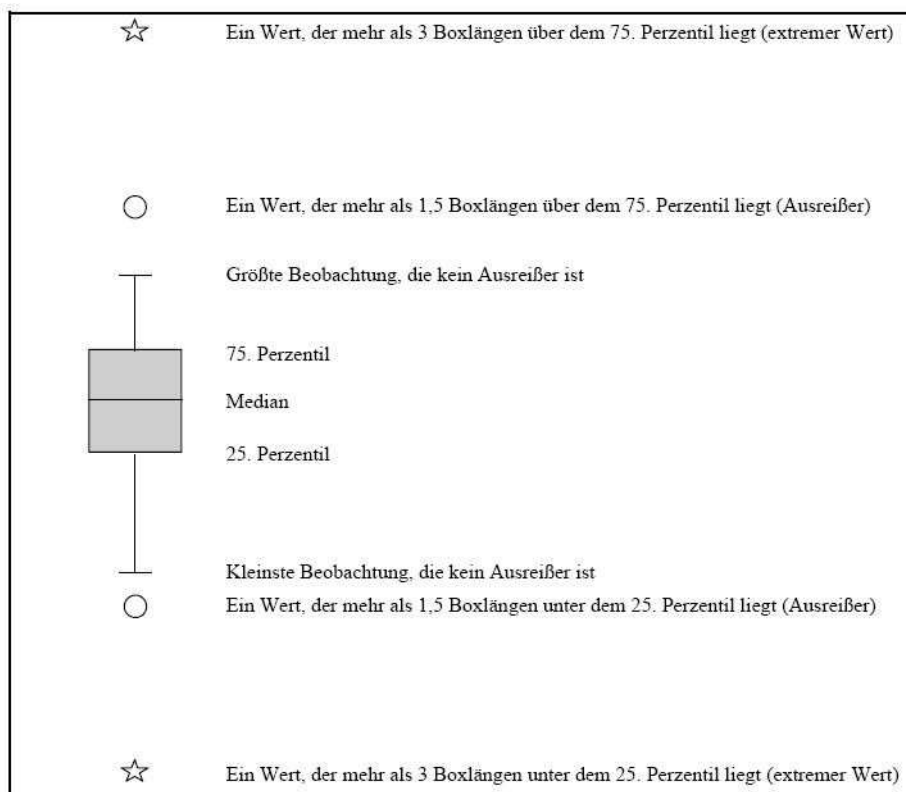


Abbildung 21: Erklärung zum Boxplot-Diagramm. (Vgl. <http://www.uni-trier.de/urt/user/baltes/docs/spss/v61/awsspss10.pdf>)

Termin	Median ausgelassene Reaktionen	Mittelwert±SD ausgelassene Reaktionen
T0	3	5,3±8,3
T4W	1	2,4±4,6
T1J	1	2,3±3,6
T10J	1	2,6±4,7

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der ausgelassenen Reaktionen zu den Zeitpunkten T0, T4W, T1J, T10J (n = 32)

Zum Zeitpunkt T0 lag der Median der Anzahl der ausgelassenen Reaktionen bei 3, zum Zeitpunkt T4W bei 1. Der Unterschied ist mit $Z = -2,084$ und $p = 0,037$ signifikant (Wilcoxon-Test). Das heißt, nach 4-wöchiger CPAP-Therapie haben die Patienten im Vigilanztest signifikant weniger Reize übersehen. Nach einem Jahr ist der Median immer

noch 1, die Besserung gegenüber T4W ist nicht signifikant ($Z = -1,581$; $p = 0,114$). Es lässt sich aber auch keine signifikante Verschlechterung von T4W zu T1J feststellen ($Z = -0,75$; $p = 0,94$).

Auch nach 10 Jahren liegt der Median der ausgelassenen Reaktionen bei 1. Eine Besserung zu T0 ist nicht signifikant ($Z = -1,648$; $p = 0,099$) Eine Verschlechterung von T4W zu T10J lässt sich ebenfalls nicht erkennen ($Z = -0,673$; $p = 0,501$).

Da der Median wenig variabel ist, wurde zur Veranschaulichung in Tabelle 8 trotz nicht normalverteilter Daten auch der Mittelwert angegeben.

(2) Auswertung der Bewertungen des Vigilanztests

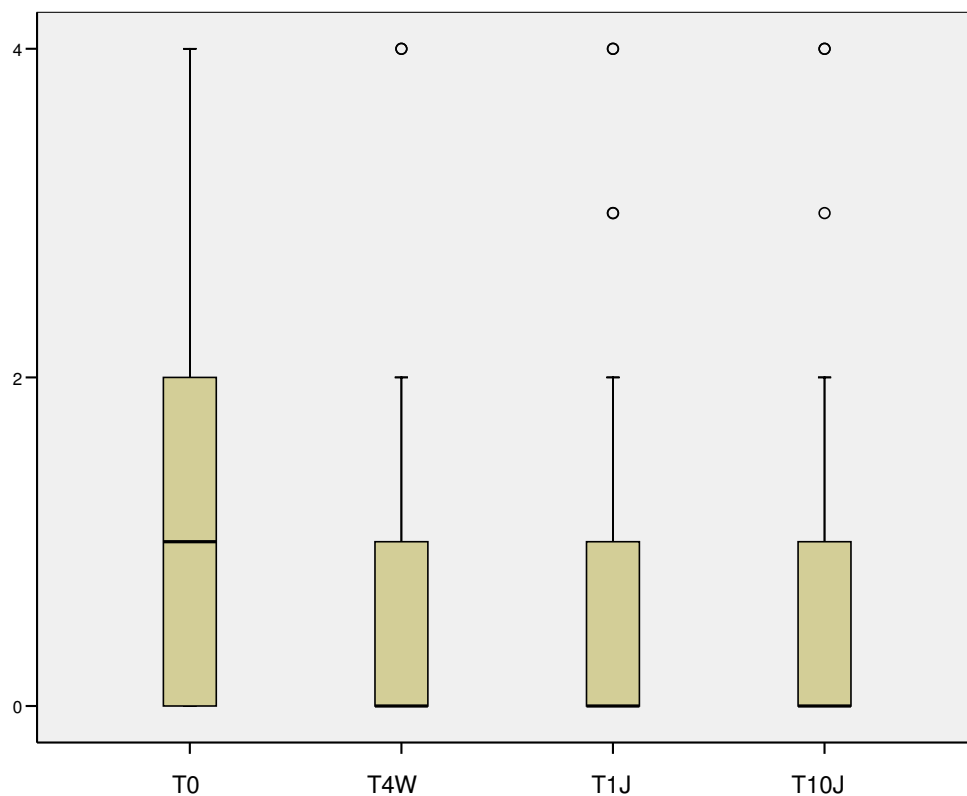


Abbildung 22: Bewertungspunkte im Vigilanztest nach Quatember Maly im Zeitverlauf ($n = 32$)

Ähnlich wie bei der Auswertung der ausgelassenen Reaktionen ergibt sich für die Bewertungspunkte des Vigilanztests ein signifikantes Absinken von T0 zu T4W von einem Median von 1 auf einen Median von 0 ($Z = -2,598$; $p = 0,009$; Wilcoxon-Test). Nach einem Jahr (Median = 0) ist die Besserung gegenüber T0 nicht mehr signifikant ($Z = -$

1,943; $p = 0,052$), es lässt sich hier aber auch keine signifikante Verschlechterung von T4W zu T1J nachweisen ($p = 0,915$).

Nach 10 Jahren bleibt der Median ebenfalls bei 0, ohne eine signifikante Besserung zu T0 aufzuweisen ($Z = -1,904$; $p = 0,057$). Eine Verschlechterung von T4W zu T10J lässt sich ebenfalls nicht nachweisen ($Z = -0,188$; $p = 0,851$).

Auch hier wurden in Tabelle 9 zur besseren Veranschaulichung die Mittelwerte angegeben.

Insgesamt verbessert sich die Vigilanz nach 4 Wochen nCPAP-Therapie also deutlich. Danach zeigt sich keine wesentliche Veränderung mehr. Der Median bleibt bei den verbesserten Werten des Vigilanztests nach 4 Wochen Therapie über 10 Jahre bestehen, wobei aufgrund der Streuung keine Signifikanz erreicht wird.

Termin \ Punkte	0	1	2	3	4	Median	Mittelwert\pmSD
T0	9	13	3	2	5	1	1,41 \pm 1,4
T4W	20	7	3	.	2	0	0,66 \pm 1,1
T1J	22	4	2	2	2	0	0,69 \pm 1,2
T10J	20	6	3	1	2	0	0,72 \pm 1,2

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Bewertungspunkte zu den Zeitpunkten T0, T4W, T1J, T10J ($n = 32$)

Es fällt auf, dass 9 Patienten bereits vor Beginn der nCPAP-Therapie in die Bewertungsgruppe 0 fielen, also ein optimales Testergebnis haben. Nach 4 Wochen waren es bereits 20, nach einem Jahr 22, nach 10 Jahren 20 von insgesamt 32 Patienten.

Die 9 Patienten mit initial guter Bewertung blieben nicht alle bei jeder Kontrolluntersuchung in dieser Gruppe: 3 Patienten hatten jeweils ein, ein Patient zwei abweichende Ergebnisse. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen wechselte einer in Bewertungsgruppe 2, ein anderer in Bewertungsgruppe 1. Dieser erreichte nach einem Jahr wieder Bewertungsgruppe 0, nach 10 Jahren jedoch wieder Bewertungsgruppe 1. Zusätzlich gab es zum Zeitpunkt T1J und T10J jeweils einen Patienten mit initial optimalem Ergebnis, der die Bewertung 1 erhielt.

Mittlere Reaktionszeiten der Patienten, die ab T4W weniger als drei Auslassungen haben:

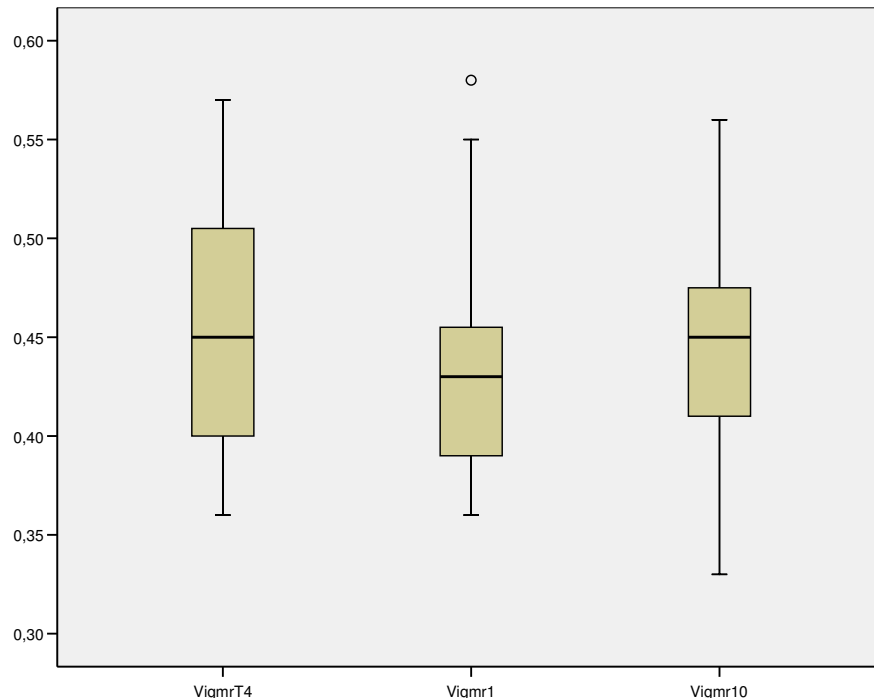


Abbildung 23: Verlauf der mittleren Reaktionszeiten der Patienten, die ab T4W weniger als drei Auslassungen haben, zum Zeitpunkt T4W, T1J, T10J (n = 19).

Die Reaktionszeit zu vergleichen ist nur bei Patienten sinnvoll, die wenige Auslassungen haben. Anderenfalls besteht die Gefahr eines systematischen Fehlers, die Geschwindigkeit auf Kosten der Genauigkeit überzubewerten.

Es gibt insgesamt 19 Patienten, die nach 4 Wochen unter Therapie 0, 1 oder maximal 2 Auslassungen haben. Der Median der mittleren Reaktionszeit dieser Patienten liegt zum Zeitpunkt T4W bei 0,45 s. Zum Zeitpunkt T1J verbessert er sich auf 0,43 s signifikant ($Z = -2,53$; $p = 0,011$; Wilcoxon-Test). Nach 10 Jahren liegt der Median wieder bei 0,45 s. Dabei lässt sich keine Signifikanz der Änderung ermitteln ($Z = 1,09$; $p = 0,275$).

Um die Entwicklung der einzelnen Patienten hinsichtlich der Reaktionszeit besser beurteilen zu können, wurde die Differenz zwischen Reaktionszeit zu T1J und Reaktionszeit zu T10J gebildet. Ein positiver Wert entspricht dabei einer Verschlechterung, ein negativer Wert einer Verbesserung der Reaktionszeit über die 9 Jahre.

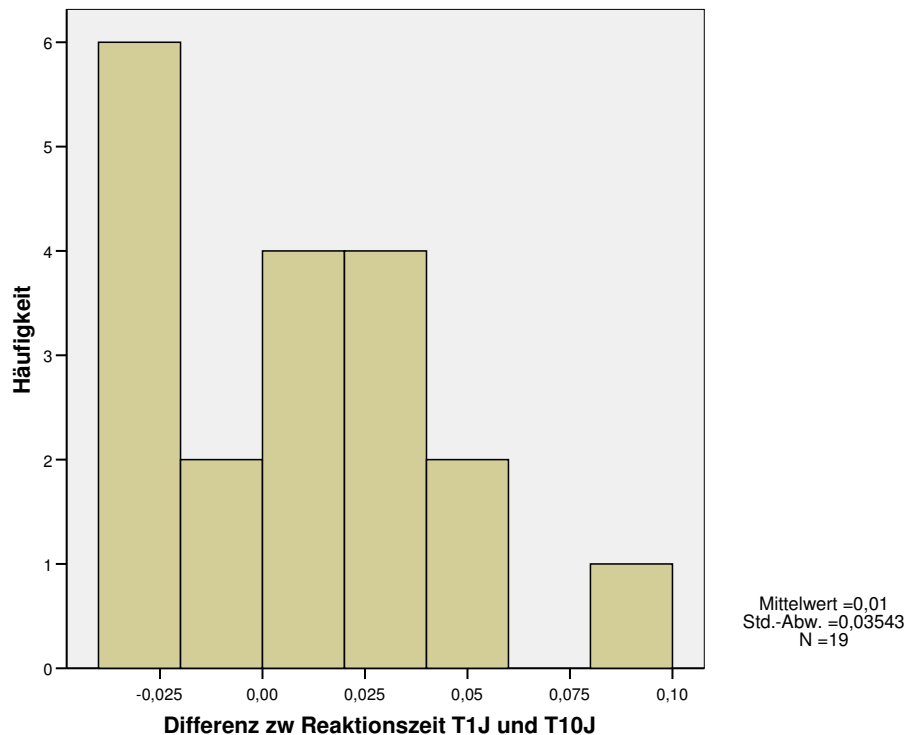


Abbildung 24: Verteilung der Differenzen zwischen Reaktionszeit zu T1J und Reaktionszeit zu T10J bei Patienten, die ab T4W weniger als drei Auslassungen haben (n = 19).

Der Mittelwert der Differenzen der Reaktionszeiten beträgt $0,01 \pm 0,04$ s, ist also fast 0. Bei der Betrachtung der einzelnen Patienten fiel auf, dass sich die älteren Patienten eher verschlechterten, die jüngeren eher verbesserten.

Dieser Zusammenhang konnte durch einen Korrelationstest nach Spearman bestätigt werden: Der Korrelationskoeffizient beträgt $\rho = 0,642$ mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,003$ (vgl. Abbildung 25). Dabei wurde das Alter zum Zeitpunkt T10J verwendet.

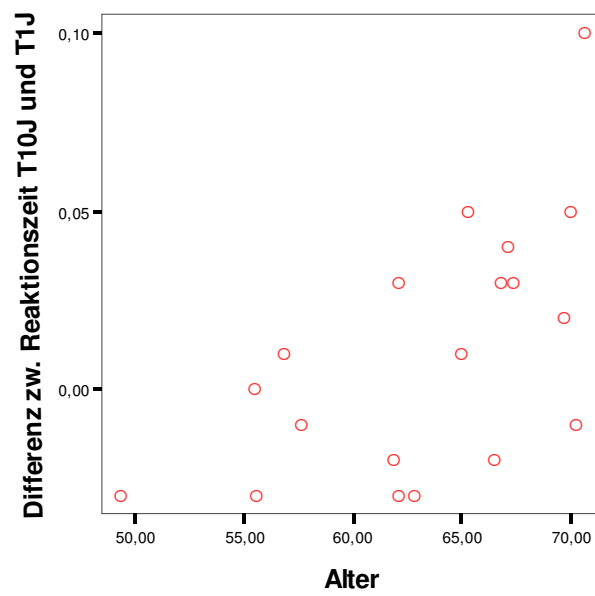


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen der Differenz der mittleren Reaktionszeit im Vigilanztest T1J und T10J und dem Alter (n = 19)

4.4 Blutdruck und Gewicht

4.4.1 Blutdruck

Die Blutdruck-Werte vor der Einstellung auf CPAP liegen bei 95 Patienten vor. Der systolische Wert der Patienten lag damals im Durchschnitt bei $143,4 \pm 20,9$ mmHg, der diastolische bei $91,1 \pm 11,6$ mmHg. Unter den Patienten hatten 51 eine manifeste arterielle Hypertonie (≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch, vgl. 3.4), 21 davon trotz antihypertensiver Therapie. Insgesamt wurden 26 Patienten antihypertensiv behandelt. Es hatten also 56 Patienten erhöhte Blutdruckwerte und/oder eine antihypertensive Medikation und damit eine arterielle Hypertonie. Im Durchschnitt bekamen die 26 behandelten Patienten $1,3 \pm 0,7$ Antihypertensiva.

RR systolisch, mmHg	RR diastolisch, mmHg	Pat. mit hypertonen RR-Werten [davon behandelt]	Medikamente pro Patient, No
143,4 \pm 20,9	91,1 \pm 11,6	51[21]	1,3 \pm 0,7

Tabelle 10: Blutdruckdaten von den 95 Patienten, bei denen die Werte von Beginn vorliegen.

Die Daten zum Blutdruck von Zeitpunkt T10J konnten bei 61 der 95 Patienten mit vorliegenden Daten von T0 erfasst werden. 50 dieser Patienten waren zu T0 ins Schlaflabor gekommen, so dass der Blutdruck gemessen werden konnte. Von den 27 telefonisch kontaktierten Patienten wussten 11 ihre Blutdruckwerte. In der Regel waren es die Werte von der letzten Messung durch den Hausarzt. Nur wenige griffen auf Eigenmessungen zurück.

Um den Verlauf der Werte beurteilen zu können, wird im Folgenden nur auf die Daten dieser 61 Patienten zurückgegriffen. Bei dieser Gruppe lag der Blutdruck vor Therapiebeginn systolisch bei $143,4 \pm 20,6$ mmHg, diastolisch bei $92,2 \pm 11,2$ mmHg. Zum Zeitpunkt T10J liegt der systolische Wert bei durchschnittlich $133,6 \pm 17,0$ mmHg, der diastolische bei $80,2 \pm 9,2$ mmHg. Im Mittel ist der systolische Blutdruck um $9,6 \pm 20,6$ mmHg gesunken. Die Differenz des diastolischen Werts ist noch deutlicher. Sie liegt bei $12,0 \pm 13,1$ mmHg. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckabfall sind mit $p < 0,001$ jeweils signifikant.

	T0	T10J
RR systolisch, mmHg	143,4±20,7	133,6±17,0
RR diastolisch, mmHg	92,2±11,2	80,2±9,2

Tabelle 11: Blutdruckdaten von den 61 Patienten, bei denen die Werte von T0 und T10J vorliegen.

48 Patienten hatten vor der CPAP-Therapie hypertone Blutdruckwerte, 15 davon trotz antihypertensiver Therapie. Insgesamt wurden 17 Patienten antihypertensiv behandelt. Die Anzahl der Blutdruckmedikamente pro behandeltem Patienten war $1,4 \pm 0,5$.

	Medikamentös behandelt	Unbehandelt	Gesamt
Manifeste Hypertonie, No	15	33	48
Normotonie, No	2	11	13
Antihypertensiva pro Patient, No	1,4±0,5	0	0,4±0,7

Tabelle 12: Hypertonie, Normotonie und Medikamente zu T0 (n = 61)

Zum Zeitpunkt T10J hatten 30 Patienten hypertone Blutdruckwerte, 22 davon trotz Medikation. Im Vergleich zu T0 hatten 12 einen Hypertonus entwickelt. Insgesamt wurden 39 Patienten antihypertensiv behandelt. Pro therapiertem Patienten betrug die Anzahl der Antihypertensiva $1,6 \pm 0,6$.

	Medikamentös behandelt	Unbehandelt	Gesamt
Manifeste Hypertonie, No	22	8	30
Normotonie, No	17	14	31
Antihypertensiva pro Patient, No	1,6±0,6	0	1,0±0,9

Tabelle 13: Hypertonie, Normotonie und Medikamente zu T10 (n = 61)

(1) Blutdruck bei complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung

24 der complianten Patienten haben verglichen mit T0 zu T10J eine unveränderte Zahl an Blutdruckmedikamenten. Bei zwei dieser Patienten ist der Blutdruck zu T0 nicht bekannt. Im Folgenden wird der Blutdruck der übrigen 22 complianten Patienten vor, ein und 10 Jahre nach CPAP-Therapie miteinander verglichen.

Der Ausgangswert des systolischen Blutdrucks von durchschnittlich $139,6 \pm 19,3$ mmHg ist nach einem Jahr auf einen Wert von $133,2 \pm 3,3$ mmHg um $6,6 \pm 16,8$ mmHg, nach 10 Jahren um $8,7 \pm 18,6$ mmHg auf einen Wert von $130,8 \pm 13,7$ mmHg gefallen. Dabei ist nur der Abfall nach 10 Jahren signifikant ($p = 0,039$). Das Signifikanzniveau nach einem Jahr lag bei $p = 0,09$. Der diastolische Blutdruck ist von durchschnittlich $90,9 \pm 11,2$ mmHg nach einem Jahr um $7,2 \pm 14,6$ mmHg auf $83,6 \pm 13,7$ mmHg und nach 10 Jahren um $10,7 \pm 10,9$ mmHg auf $80,2 \pm 6,8$ mmHg gefallen. Hier war der Abfall sowohl nach einem Jahr ($p = 0,03$), als auch nach 10 Jahren signifikant ($p = 0,000$).

	T0	T1J	T10J
RR systolisch, mmHg	139,6±19,3	133,2±3,3	130,8±13,7
RR diastolisch, mmHg	90,9±11,2	83,6±13,7	80,2±6,8

Tabelle 14: Systolischer und diastolischer Blutdruck der complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1 und T10J (n = 22)

(2) Blutdruck bei complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung mit anfänglichem Hypertonus

Zum Zeitpunkt T0 hatten 48 Patienten einen Hypertonus (RRsystolisch ≥ 140 mmHg und/oder RRdiastolisch ≥ 90 mmHg). Darunter sind 33 compliante Patienten, von denen wiederum bei 16 Patienten die Anzahl an Medikamente seit Einstellung auf CPAP nicht verändert wurde. Diese Gruppe von Patienten wird zum Vergleich der Blutdruckwerte unter CPAP-Therapie bei Patienten mit anfänglichem Hypertonus herangezogen:

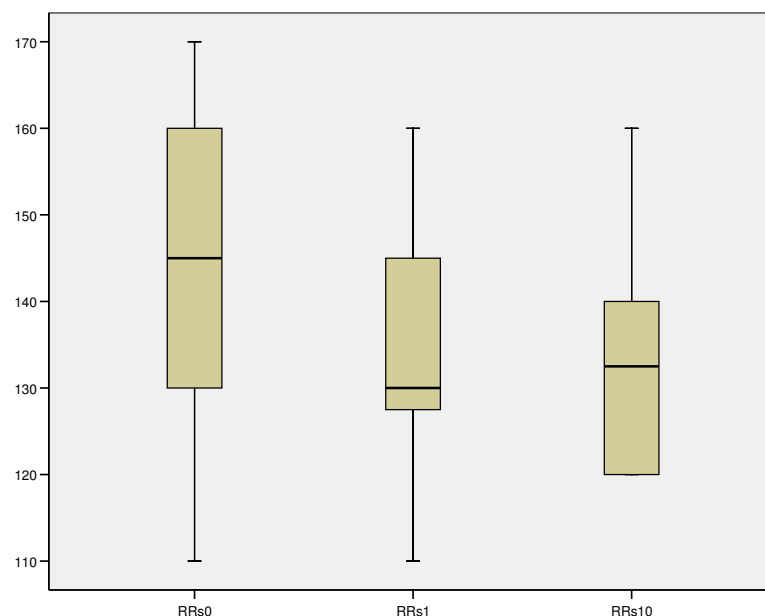
Der systolische Blutdruck ist hier von durchschnittlich $145,9 \pm 18,6$ mmHg nach einem Jahr um $10,3 \pm 17,3$ mmHg auf $135,6 \pm 14,9$ mmHg, nach 10 Jahren um $12,3 \pm 18,8$

mmHg auf $133,6 \pm 12,2$ mmHg gefallen. Beide Differenzen waren signifikant ($p = 0,03$ und $p = 0,019$). Der diastolische Blutdruck ist von durchschnittlich $95,6 \pm 9,1$ mmHg nach einem Jahr um $10,6 \pm 14,5$ mmHg auf $85,0 \pm 14,7$ mmHg gefallen, nach 10 Jahren um $14,4 \pm 10,2$ mmHg auf $81,3 \pm 7,2$ mmHg. Der Blutdruckabfall war jeweils signifikant ($p = 0,010$ und $p = 0,000$).

	T0	T1J	T10J
RR systolisch, mmHg	$145,9 \pm 18,6$	$135,6 \pm 14,9$	$133,6 \pm 12,2$
RR diastolisch, mmHg	$95,6 \pm 9,1$	$85,0 \pm 14,7$	$81,3 \pm 7,2$

Tabelle 15: Systolischer und diastolischer Blutdruck der complianten Patienten mit anfänglichem Hypertonus ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1 und T10J (n = 16)

a)



b)

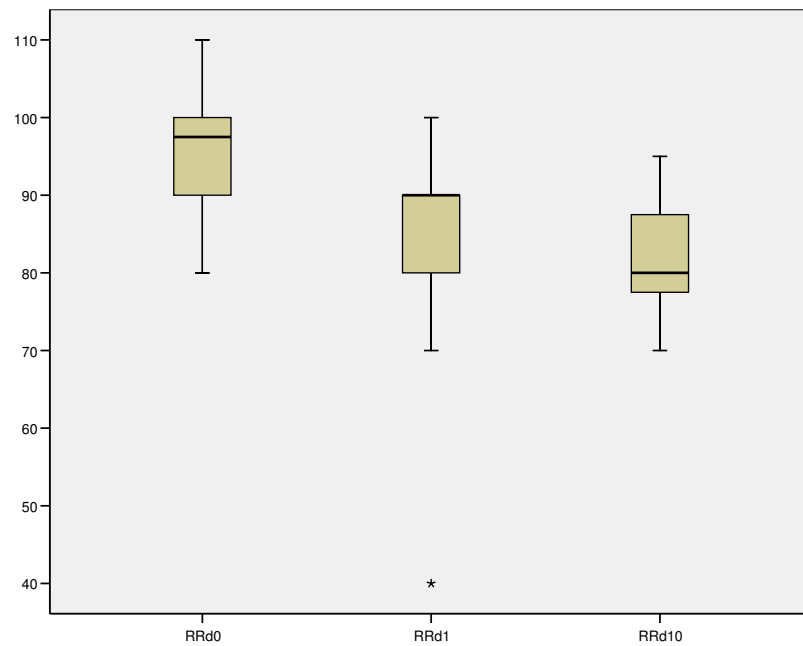


Abbildung 26a Systolischer und Abbildung 26b diastolischer Blutdruck der complianten Patienten mit anfänglichem Hypertonus ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1 und T10J (n = 16)

* Extremwert

4.4.2 Gewicht

Bei den 98 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, lag der Median des BMI zum Zeitpunkt T0 bei 32 (22 – 48). Bei den in Abschnitt 4.4.1 genannten 61 Patienten lag der Median zum Zeitpunkt T0 ebenfalls bei 32 (25 – 48), der Median zum Zeitpunkt T10J bei 33 (26 – 54). Der Unterschied zwischen den Zeitpunkten ist nicht signifikant ($Z = -1,56$; $p = 0,119$; Wilcoxon-test).

Der Median des BMI liegt sowohl zu T0 für die damals durchschnittlich 53-jährigen überwiegend männlichen Patienten zwischen der 95. und der 97. Perzentile der Normalbevölkerung als auch 10 Jahre später zu T10J (vgl. Abbildung 27).

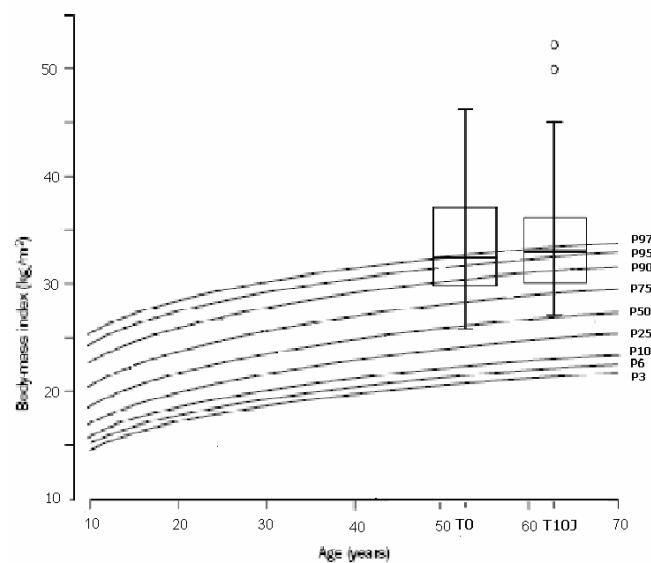


Abbildung 27: Boxplots zum Body-Mass-Index von T0 und T10 verglichen mit den Perzentilen der Normalbevölkerung (vgl. SCHULD et al. 2000), $n = 61$

5 Diskussion

Obwohl die nCPAP-Therapie nun schon 25 Jahre eingesetzt wird, gibt es immer noch relativ wenige Langzeitstudien über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren. Vor allem zum Thema Vigilanz liegt das Follow-up der Studien meist im Bereich von wenigen Monaten (vgl. 5.3.2 und 5.3.3). Die inhaltlichen Schwerpunkte der Langzeitstudien über nCPAP mit längerem Verlauf sind primär Compliance (vgl. 5.2) und kardiovaskuläre Mortalität (vgl. 5.1).

Die vermutlich älteste Langzeitstudie ist die Studie von KRIEGER ET AL. (1996). Darin wurde die Compliance von 575 Patienten im Mittel 3,2 Jahre prospektiv untersucht. Das Follow-up der einzelnen Patienten war dabei sehr unterschiedlich (0,07 – 11,5 Jahre). In ähnlicher Weise wurde die Compliance außerdem von LACASSAGNE ET AL. (2000) anhand von 227 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 3,3 Jahren, von BIZIEUX-THIAMINY ET AL. (2005) anhand von 137 Patienten über durchschnittlich 9,2 Jahre mit Hilfe der Daten der Gerätehersteller und von RICHARD ET AL. (2007) anhand von 256 Patienten über 0,2 - 8 Jahre (kein Mittelwert angegeben) untersucht. SUCCENA ET AL. (2006) untersuchten retrospektiv bei 204 Patienten, die mindestens 5 Jahre zuvor auf nCPAP eingestellt worden waren, wie sich die Nutzungsdauer pro Nacht im Verlauf der Therapie verändert hat. Patienten, die die Therapie abgebrochen oder das Schlaflabor gewechselt hatten, wurden dabei nicht berücksichtigt.

MARTI ET AL. (2002) haben in einer prospektiv angelegten Studie die Mortalität von 124 OSAS-Patienten unter nCPAP-Therapie mit OSAS-Patienten ohne nCPAP verglichen. Der mittlere Follow-up lag dabei bei 5,2 Jahren. Auf die Compliance sind die Autoren dabei nicht näher eingegangen. CHAOUAT ET AL. (2003) haben 296 Patienten unter nCPAP über einen Zeitraum von 11,5 Jahren hinsichtlich der kardiovaskulären Entwicklung untersucht, MARIN ET AL. (2005) 667 Patienten über einen Zeitraum von 10,1 Jahren, DOHERTY ET AL. (2005) 107 Patienten über 7,5 Jahre hinweg.

MARIN ET AL. und DOHERTY ET AL. stellen auch die Daten zur Compliance dar.

5.1 Patientenkollektiv und Methoden

(1) Patientenkollektiv

Anthropometrische Daten und Ausgangsbefund

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie liegt mit einem Altersdurchschnitt von 53 Jahren zum Zeitpunkt T0 zwischen den Altersdurchschnitten der Patientenkollektive anderer Studien, die sich mit der Langzeit-nCPAP-Therapie befassen haben. Der Altersdurchschnitt der Patientenkollektive der Studien liegt zwischen 50 und 58 Jahre (MCARDLE ET AL. 1999; DOHERTY ET AL. 2005; BIZIEUX-THAMINY ET AL. 2005).

Der BMI des Patientenkollektivs zu T0 liegt in der vorliegenden Studie mit einem Median von 32 im oberen Bereich, in den anderen Studien liegt der Median des BMI zwischen 30 und 32.

Der AHI des Patientenkollektivs zu T0 der vorliegenden Studie befindet sich mit einem Median 30,5 im unteren Bereich, der Median liegt in den anderen Studien zwischen 31 und 46.

Das vorliegende Kollektiv ist also in dieser Hinsicht mit den Kollektiven anderer Langzeit-Studien vergleichbar.

Komorbidität der Patienten

Ein wesentlicher Unterschied des Patientenkollektivs dieser Studie liegt im Vergleich mit den Patientenkollektiven der anderen Studien darin, dass es sich um Patienten eines neurologisch-psychiatrischen Schlaflabors handelt. In anderen Studien wurden psychiatrische und auch neurologische Erkrankungen als Ausschlusskriterien gewählt, weil diese Erkrankungen die Tagesmüdigkeit erheblich beeinflussen können (MUNOZ ET AL. 2000; MONASTERIO ET AL. 2001). In der vorliegenden Studie ist in dieser Hinsicht keine Vorauswahl getroffen worden. Patienten mit psychiatrischen und/oder neurologischen Komorbiditäten sind bewusst nicht aus dieser Studie ausgeschlossen worden, da sie das Patientenkollektiv des Schlaflabors am Bezirksklinikum Regensburg repräsentieren.

Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Studie sind Patienten, die vor 10 Jahren im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg auf eine nCPAP-Therapie eingestellt worden sind, nur dann von der Teilnahme ausgeschlossen worden, wenn vor dem Beginn der nCPAP-Therapie kein

Vigilanztest durchgeführt worden war oder keine ausreichende Dokumentation über einen vor dem Beginn der nCPAP-Therapie durchgeführten Vigilanztest vorlag.

Um sicher zugehen, dass diese Ausschlusskriterien die Ergebnisse der Compliance nicht verfälschen, ist auch zu diesen ausgeschlossenen Patienten Kontakt aufgenommen worden. Die Daten dieser Patienten zur Compliance unterscheiden sich kaum von den Daten des eingeschlossenen Kollektivs (vgl. 4.2). Es ist daher anzunehmen, dass durch Selektion auf Grund dieser Ausschlusskriterien die Ergebnisse dieser Studie nicht verfälscht wurden. In anderen Studien bestand dagegen bereits bei den Ausschlusskriterien ein möglicher Zusammenhang mit der Compliance der Patienten. In den Studien mussten Patienten zum Beispiel Fragebogen ausfüllen und zurückschicken (MUNOZ ET AL. 2000).

(2) Rücklauf

Autor	Mittleres Follow-up (Jahre)	Patientenanzahl	Response
MCARDLE ET AL. (1999)	1,8 (IQR 1-3; max. 11,6)	n = 1211	95,4% (n _{lost} =56)
BIZIEUX-THAMINY ET AL. (2005)	9,2 ± 4,7	n = 137 mit primärer Akzeptanz	96,4% (n _{lost} =5)
RICHARD ET AL. (2007)	0,2 - 8	n = 256	90,6% (n _{lost} =24)
DOHERTY ET AL. (2005)	7,5 (6,9-8,6)	n = 223	75% (n _{lost} =55)
vorliegende Studie (2007)	11,0±0,8 (10-12)	n = 98 [n=89 mit primärer Akzeptanz]	90% [90%]

Tabelle 16: Response bei Langzeitstudien über Compliance bei nCPAP-Therapie

In der vorliegenden Studie liegt der Anteil an Patienten, über die keine aktuellen Daten vorliegen, da sie nicht kontaktiert werden konnten, bei 9,18 %. Die Response ist also über 90 %. Auch bezogen auf die Patienten mit primärer Akzeptanz wie bei BIZIEUX-THAMINY ET AL. (2005) liegt die Response bei 90 %. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Response bei Langzeitstudien zur Compliance bei nCPAP-Therapie. Dabei wirken sowohl die Länge als auch die Methodik sich auf die Response aus und müssen bei einem Vergleich beachtet werden: Während in der Studie von MCARDLE ET AL. (1999) bei einem relativ kurzen mittleren Follow-up von 22 Monaten ein Anteil von 4,6 % der Patienten im

Verlauf „verloren“ gegangen ist, liegt der „Verlust“ bei DOHERTY ET AL. (2005) nach 7,5 Jahren bei 25 %. BIZIEUX-THAMINY ET AL. (2005) haben mit einem „Verlust“ von 5,6 % nach einem relativ langen Zeitraum von 9,2 Jahren eine sehr hohe Response. Das könnte unter anderem daran liegen, dass sie die Daten durch die Hersteller der nCPAP-Geräte und nur die Daten der Patienten mit primärer Akzeptanz bis zum Zeitpunkt des Abbruchs erhoben haben.

Berücksichtigt man die Länge von 10 Jahren und die Methodik (retrospektiv; konsekutiv alle Patienten, die auf nCPAP eingestellt wurden) ist die Response der vorliegenden Arbeit von über 90% sehr hoch.

(3) Methoden

Um die Daten des Patientenkollektivs dieser Studie zu erfassen, sind alle Patienten gebeten worden, in das Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg zu kommen. Es liegt der Gedanke nahe, dass vor allem die Patienten, die mit dem Schlaflabor und der Betreuung durch die Mitarbeiter des Schlaflabors zufrieden waren, auch bereit waren, ins Schlaflabor zu kommen und neben der Befragung erneut einen Vigilanztest zu machen. Daher überrascht es nicht, dass gerade von den Patienten, die die nCPAP-Therapie abgebrochen haben, nur wenig aktuelle Vigilanztests vorliegen – nicht genug für eine aussagekräftige Statistik. Das hat dazu geführt, dass die Ergebnisse der Vigilanztests nur bei den complianten Patienten ausgewertet werden konnten.

ZIMMERMANN ET AL. (2000) haben in ihrer Studie zwar gezeigt, dass Patienten ein Jahr nach Beginn ihrer CPAP-Therapie ihre Tagesmüdigkeit bei Beginn ihrer nCPAP-Therapie anhand der ESS retrospektiv sehr gut einschätzen. Bei einem Zeitabstand von 10 Jahren – wie in der vorliegenden Studie – ist dieses Vorgehen wegen der langen Zeitspanne jedoch in Frage zu stellen. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie auf eine solche retrospektive Befragung und damit auch auf den Vergleich verzichtet.

Kritisch könnte für die Durchführung und an den Ergebnissen dieser Studie angemerkt werden, dass zum Zeitpunkt T10J keine PSG durchgeführt worden ist. Es kann deshalb nicht mit letztlich überprüfter Sicherheit gesagt werden, ob alle Patienten noch mit einem therapeutischen und nicht mit einem subtherapeutischen Druck versorgt worden sind. Eine PSG hätte jedoch den Aufwand für die an der Studie teilnehmenden Patienten so sehr erhöht, dass man mit einer deutlich niedrigeren Response hätte rechnen müssen. Da die meisten Patienten während der 10 Jahre ihrer nCPAP-Therapie regelmäßig durch das

Schlaflabor betreut worden sind und die anderen sich in der Regel in ambulanter Nachsorge befinden, kann aufgrund der Kontrollen bei der Betreuung beziehungsweise Nachsorge mit gutem Grund angenommen werden, dass die Patienten durchweg mit einem therapeutischen Druck versorgt worden sind.

(4) Verstorbene Patienten

Während OSAS-Patienten generell im Vergleich zur gesamten Bevölkerung eine erhöhte Mortalität haben (PEPPARD ET AL. 2000; SHAHAR ET AL. 2001), wird der Rückgang der Mortalität bei OSAS-Patienten unter CPAP-Therapie beschrieben: Während einer 10jährigen Studie von MARIN ET AL. (2005) starben 13 von 372 OSAS-Patienten mit nCPAP-Therapie (0,35 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 25 von 235 OSAS-Patienten ohne nCPAP-Therapie (1,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und 8 von 264 gesunden Kontrollpersonen (0,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) an einem kardiovaskulärem Ereignis. CHAOUAT ET AL. (2003) berichten in ihrer Studie, dass nach 11 Jahren 26 von 296 mit CPAP-Therapie behandelte OSAS-Patienten (8,8 %) verstorben waren; als Todesursache werden hauptsächlich kardiovaskuläre Erkrankungen der Patienten angegeben. Nach 5 Jahren waren 7 % verstorben. Nimmt man die Patienten mit COPD aus, dann waren es 2 % der Patienten. Dieser Wert entspricht dem Wert der Gesamtbevölkerung.

Die nCPAP-Therapie scheint die Mortalität bei OSAS-Patienten zu normalisieren.

Auch in der vorliegenden Studie scheinen die Todesursachen vor allem altersbedingt zu sein: Die Verstorbenen waren im Mittel zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung mit 65 Jahren 12 Jahre älter als die Überlebenden. Allerdings ist diese Aussage nur mit Vorbehalt zu werten, da es möglich ist, dass einige der für die Studie nicht erreichten Patienten verstorben sind.

5.2 Compliance

(1) Methodik

Eine objektive Compliance anhand der Betriebsstunden bei den Patienten, die vor 10 Jahren auf die nCPAP-Therapie eingestellt wurden, zu erheben, ist schwierig (vgl. 4.2). Um dennoch möglichst objektiv zu bleiben, wurden – soweit möglich – die objektiven Werte genommen, sie mussten aber mit subjektiven Werten ergänzt werden. Der Median der objektiven Compliance liegt in der vorliegenden Studie bei der Gruppe mit beiden Werten bei 6,45 h pro Nacht, der der subjektiven im Vergleich dazu bei 7,25 h pro Nacht (vgl. 4.2). RAUSCHER ET AL. (1993) haben bereits zwischen der aus Betriebsstunden errechneten und der aus den Angaben von Patienten ermittelten Compliance eine Abweichung von etwa einer Stunde benannt. Das entspricht den Ergebnissen dieser Studie. Auch ENGLEMAN ET AL. (1996) berichten von 204 Patienten, die subjektiv durchschnittlich $5,8 \pm 2$ h pro Nacht (0,1 - 9,5 h pro Nacht) ihr Gerät nutzen. Gleichzeitiges (objektives) Ablesen der Betriebsstunden war bei 62 Patienten möglich. Mit $5,1 \pm 2,5$ h waren es signifikant weniger als die subjektiv genannten $6 \pm 1,9$ h derselben Patienten ($p = 0,0003$). Subjektive und objektive Compliancedaten waren signifikant korreliert ($r = 0,68$; $p < 0,0001$). Insgesamt liegt die Überschätzung der Nutzdauer bei subjektiven Daten also bei ca. einer Stunde pro Nacht.

Diese subjektive Überschätzung der Compliance, die gegen die Aussagekraft von Studien, die lediglich mit der subjektiven Compliance-Erfassung arbeiten, angeführt werden, konnte in der vorliegenden Studie dadurch relativiert werden, dass bei einem guten Drittel der Patienten die objektive Compliance gewertet wurde.

(2) Ergebnisse

Ein Überblick über die Langzeitstudien zur Compliance bei nCPAP-Therapie mit ein Follow-up über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren wird in der Tabelle 17 gegeben.

Die Angaben in der Literatur wurden zum besseren Vergleich auf die gleichen Bezugs-kollektive normiert (vgl. die Anmerkungen zu Tabelle 17) und in Tabelle 17 zusammengefasst. Die Daten zum primären Abbruch wurden in der Tabelle in Prozent bezogen auf die eingeschlossenen Patienten angegeben; die Daten zum sekundären Abbruch bezogen auf die Patienten, die primär einer nCPAP-Therapie zugestimmt hatten.

Autor	Mittleres Follow-up (Jahre)	Streuungswerte des mittleren Follow-up (Jahre)	Patientenanzahl	Compliance
KRIEGER ET AL. (1996)	3,2	$\pm 0,1^1$ (0,07 – 11,5) ²	n = 728	Prim. Abbruch: 21% ⁴ Sek. Abbruch: 13% ⁵ Nutzung nach 3J: 90% ⁵ ; nach 7J: 85% ⁵
MCARDLE ET AL. (1999)	1,8	(1-3) ³	n = 1211	Prim. Abbruch:(4,5%) ⁴ Sek. Abbruch: (20%) ⁵ Nutzung nach 5J: 68% ⁵
LACASSAGNE ET AL. (2000)	3,3	$\pm 1,7^1$	n = 227	Prim. Abbruch 10,1% ⁴ Sek Abbruch 19,1 % ⁵ Nutzung nach 6J: 70% ⁵
BIZIEUX-THAMINY ET AL. (2005)	9,2	$\pm 4,7^1$	n = 137 (nur Patienten mit primärer Akzeptanz)	Sek. Abbruch: Nach 5J: 18% ⁵ Nach 10J: 23% ⁵ Nach 15J: 39% ⁵
DOHERTY ET AL. (2005)	7,5	(6,9-8,6) ²	n = 223	Prim. Abbruch: 19,4% ⁴ Sek. Abbruch 20,7% ⁵
MARIN ET AL. (2005)	10,1	$\pm 1,6^1$	n = 667	Prim. Abbruch: 36% ⁴ Sek. Abbruch: 12% ⁵
RICHARD ET AL. (2007)	0,2 - 8		n = 256	Abbruch (nicht differenziert): 25% Compliance: 79% ⁶ (Nutzen >4 h/Nacht für 5 Nächte/Wo)
vorliegende Studie (2007)	11,01	$\pm 0,8^1$ (10-12) ²	n = 80	Prim. Abbruch: 10% ⁴ Sek. Abbruch: Nach 5J: 4,2% ⁵ Nach 10J: 15,3% ⁵ Compliance: 85,2% ⁶ (c _{rel} >0,67)

Tabelle 17: Zusammenstellung der Langzeitstudien über Compliance bei nCPAP-Therapie (> 3 Jahre)

¹ Standardabweichung

² Range

³ Interquartilrange

⁴ der eingestellten Patienten

⁵ der Patienten mit primärer Akzeptanz

⁶ der adhärenenten Patienten

Die meisten Autoren, die in Tabelle 17 aufgelistet sind, berichten, dass 10 – 36 % der Patienten die nCPAP-Therapie primär abbrechen. MCARDLE ET AL (1999) weichen davon mit 4,5 % stark ab. In der vorliegenden Studie liegt die primäre Abbruchrate bei 10 % und damit im unteren Bereich der referierten Studien. Einflussfaktoren auf die primäre Akzeptanz sind die Zusammensetzung des Patientenkontingents – vor allem in Hinsicht darauf, wie schwer die Patienten krank sind und welche Vorauswahl getroffen wurde (vgl. 5.1) –, die Kriterien zur Indikation einer nCPAP-Therapie (vgl. 3.1) und die für den Patienten relevanten finanziellen Rahmenbedingungen. Sehr stark abhängig ist die primäre Akzeptanz auch davon, wie den Patienten die Therapieform nahe gebracht wird und wie die Patienten die mit der Therapie verbundenen Unannehmlichkeiten im Verhältnis zum Nutzen bewerten (vgl. 1.2).

Die in dieser Arbeit vorliegende hohe primäre Akzeptanz spricht dafür, dass den Patienten dieser Studie die Hemmschwelle zum Therapiebeginn größtenteils gesenkt werden konnte, sie offenbar suffizient eingestellt und bei auftretenden Problemen gut betreut wurden und damit einen hohen persönlichen Nutzen hatten.

Beim Vergleich des sekundären Abbruchs ist die Länge des Follow-up von entscheidender Bedeutung und muss daher beim Vergleich ausdrücklich berücksichtigt werden. Die Ergebnisse für den sekundären Abbruch nach 5 Jahren variieren von 32 % (MCARDLE ET AL 1999) bis 18 % (BIZIEUX-THAMINY ET AL. 2005); nach 7 Jahren referieren KRIEGER ET AL. (1996) einen Abbruch von 15 %, DOHERTY ET AL. (2005) einen Abbruch von 20,7 % und nach 10 Jahren BIZIEUX-THAMINY ET AL. (2005) einen Abbruch von 23 % und MARIN ET AL. (2005) 12 %.

Dies zeigt, dass die Abbruchquote der vorliegenden Studie mit 4,2 % nach 5 Jahren und 15,3 % nach 10 Jahren sehr niedrig ist. Insgesamt liegt die 10-Jahres-Compliance dieser Studie mit einer primären Akzeptanz von 90 % und einer sekundären Akzeptanz von knapp 85 % im oberen Bereich der Werte anderer Studien.

In den meisten Studien wurde nicht nach der Compliance der adhären Patienten im Sinne von COLLARD gefragt. Es wurde lediglich die Compliance in Betriebsstunden des nCPAP-Gerätes gemittelt über alle Patienten angegeben. Dabei wurde nicht zwischen Patienten mit genügender und ungenügender Compliance unterschieden.

Unter den Langzeitstudien von mehr als drei Jahren nahmen lediglich RICHARD ET AL. (2007) diese Unterscheidung vor. Sie geben an, dass 79 % der Adhärenenten ihr nCPAP-Gerät mehr als 4 Stunden mindestens 5 Nächte pro Woche nutzen. Die Daten wurden per Fragebogen ermittelt. Der Untersuchungszeitraum liegt bei 2 Monaten bis 8 Jahren und ist nicht näher spezifiziert.

Eine weitere Studie, die diese Unterscheidung trifft, ist die von ORTH ET AL (2006). Dabei handelt es sich um eine Zusammenstellung und Auswertung von Studien, die Compliance anhand der Betriebsstunden nach 8 Wochen bis 19 Monaten untersucht haben. Ihr Ergebnis ist: Ca. 70 % der Patienten nutzen ihr Gerät dauerhaft für mindestens 4 Stunden pro Nacht in 70 % der Nächte.

Auch wenn wegen der unterschiedlichen Definitionen von Compliance ein Vergleich nur sehr begrenzt möglich ist, kann doch festgestellt werden, dass ein Prozentsatz von über 85 % mit guter Compliance bei den adhärenenten Patienten im Hinblick auf die anderen Studien als sehr hoch beurteilt werden kann. Allerdings gibt es auch nach längerem erfolgreichem Verlauf Patienten, die die Therapie abbrechen: 50 % der sekundären Abbrecher beenden die Therapie erst nach 8 – 10 Jahren.

5.3 Vigilanz

5.3.1 Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanztest nach Quatember und Maly

Bei den vorliegenden Daten dieser Studie korrelieren die Ergebnisse der Patienten in ESS und Vigilanztest nicht (vgl. 4.3.1).

Das entspricht früheren Studien über die subjektive und die objektive Tagesmüdigkeit bei Patienten mit OSAS unter nCPAP-Therapie. So wurde eine Nullkorrelation von ESS mit MSLT (BARBÉ ET AL. 2001) und ESS mit Fahrsimulatoren (ORTH ET AL. 2005) gefunden. GEISLER ET AL (2006) kamen in einer Normierungsstudie für MSLT-30 mit Probanden ohne Tagesmüdigkeit zu demselben Ergebnis. ENGLEMAN ET AL. (1996) haben eine Korrelation des ESS-Scores vor der nCPAP-Therapie mit dem MSLT zu diesem Zeitpunkt ($r = -0,38$; $p < 0,01$) beschrieben, nicht jedoch eine Korrelation der Werte zum therapierten Zeitpunkt ($r = 0,06$; $p > 0,3$). Das spricht dafür, dass in pathologischen Bereichen die Werte korrelieren, in mehr oder minder normalen Bereichen jedoch nicht: Die Streuung der beiden Parameter bei Werten, die nicht ausgeprägt pathologisch sind, scheint statistisch zufällig zu sein.

5.3.2 Epworth Sleepiness Scale

(1) Allgemein

Während in der vorliegenden Studie nur die ESS nach 10 Jahren Therapie erfasst wurde (vgl. 3.1), gibt es bereits zahlreiche Studien, die ESS-Scores von Patienten vor und unter nCPAP-Therapie erfasst haben. In der Studie von MONTSERRAT ET AL. mit 12 Patienten gab es schon nach 6 Wochen nCPAP-Behandlung eine signifikante Verringerung des ESS-Scores von 16 auf 7 (MONTSERRAT/FERRER ET AL. 2001). MUNOZ ET AL. fanden in einer kontrollierten Studie mit 80 Patienten eine signifikante Besserung des ESS-Scores 3 Monate nach Beginn der nCPAP-Therapie (von 12 ± 1 auf $5,8 \pm 0,4$) und eine Tendenz zur weiteren Besserung nach 12 Monaten ($4,3 \pm 0,4$); sie konnten auch eine Korrelation zwischen Compliance und ESS feststellen (MUNOZ ET AL. 2000). ENGLEMAN ET AL. fanden bei 204 untersuchten Patienten nach 2 – 6 Monaten nCPAP-Therapie signifikant bessere ESS-Scores (15 ± 6 versus 7 ± 5 ; $p < 0,0001$). In ihrer Studie korrelierte zudem die subjektiv angegebene nCPAP-Nutzung mit der Schläfrigkeit (gemessen mit der ESS) vor Beginn der nCPAP-Therapie ($p = 0,01$) und mit der Verbesserung der Schläfrigkeit ($p = 0,001$) (ENGLEMAN ET AL. 1996). MCFADYEN ET AL. (2001) stellten in ihrer Studie nach 3 Monaten eine Besserung der ESS-Scores von 15 ± 5 auf 9 ± 5 fest. Diese Ergebnisse werden auch von den Studien von MASSIE ET AL. (2003) bei 3 Wochen von $12,8 \pm 4,9$ auf $6,4 \pm 3,8$, von MONASTERIO (2001) bei 3 bzw. 6 Monaten von $12,1 \pm 4,9$ auf $10,5 \pm 5$ bzw. $9,6 \pm 5,5$ und von ZIMMERMANN ET AL. (2000) nach einem Jahr nCPAP-Therapie von $12,7 \pm 4,6$ auf $5,4 \pm 3,7$ und anderen unterstützt.

Die ESS-Werte haben sich unter nCPAP-Therapie in den Studien, in denen mindestens ein Jahr nCPAP-Therapie untersucht wurde, von ca. 12 auf 5 gebessert. Die Patienten empfinden also eine subjektiv deutlich geringere Tagesmüdigkeit auf Grund von nCPAP-Therapie. Die Werte der Patienten der vorliegenden Studie, die ihr nCPAP-Gerät heute noch nutzen oder es längere Zeit genutzt haben, liegen nach 10 Jahren Therapie mit dem Median von 5 im gleichen Bereich. Auch diese Patienten waren wegen Tagesmüdigkeit auf nCPAP eingestellt worden. Das lässt darauf schließen, dass der ESS-Score vor nCPAP-Therapie ebenfalls deutlich höher gewesen wäre.

(2) Primäre Abbrecher

Bei der Diskussion über die primären Abbrecher einer nCPAP-Therapie ist zu berücksichtigen, dass sie durchaus auch probatorisch auf nCPAP-Therapie eingestellt worden sein können. Diese Patienten hatten Probleme mit der Vigilanz oder mit Schlafstörungen, und es fand sich in der Polysomnographie eine (in der Regel milde) Schlafapnoe. Die Einstellung auf CPAP diente in diesen Fällen auch der Klärung der Frage, ob es sich bei der Atmungsstörung im Schlaf um die Ursache der Beschwerden handelte oder um einen klinisch nicht bedeutsamen Zufallsbefund. Bei fehlender Besserung wurde die Therapie in diesen Fällen von ärztlicher Seite beendet. In dieser Gruppe befanden sich möglicherweise einige Patienten mit Narkolepsie oder anderen Formen von Hypersomnie, die von der nCPAP-Therapie nicht profitieren konnten. Damit kann erklärt werden, dass der ESS-Wert in dieser Gruppe einen Median von 8,5 hat.

(3) Sekundäre Abbrecher

Unter den Sekundären Abbrechern der nCPAP-Therapie fällt in dieser Studie vor allem die Untergruppe auf, die nach eigenen Angaben wegen Beschwerdefreiheit mit der Therapie aufgehört hat. Bei 4 der 5 Patienten wird die geschilderte Beschwerdefreiheit durch die niedrigen ESS-Scores (0 - 5) bestätigt. Sie haben also ihre Tagesmüdigkeit und damit auch den Grund für die nCPAP-Therapie verloren. Bei dem verbleibenden Patienten liegt der ESS-Score bei 11. Der Patient nutzt das Gerät nicht mehr, weil seine Frau keine „Aussetzer“ mehr beobachtet. Die Frage, ob das Gerät wirklich keinen Nutzen mehr bringt und seine Müdigkeit eine andere Ursache als das OSAS hat, kann mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Um die Entwicklung der beschwerdefreien Patienten objektiv zu beurteilen, müssten sie polysomnographisch nachuntersucht werden.

KRIEGER ET AL (1996) berichten von bei einer Gesamtzahl von 728 Patienten von 3 Patienten, die nach einer Polysomnographie als von OSAS „geheilt“ betrachtet wurden. Zwei von ihnen hatten ihr Gewicht signifikant reduziert, der andere hatte sich einer chirurgischen Therapie der Akromegalie unterzogen. MCARDLE ET AL (1999) berichten ebenfalls von – nicht näher quantifizierten – Patienten, die wegen Beschwerdefreiheit nach Gewichtsreduktion die nCPAP-Therapie abgebrochen hätten. Auch MARTI ET AL (2002) stellen in einer Graphik über Patienten, die vor Ende der Studie mit der nCPAP-Therapie aufgehört hatten, eine Untergruppe „Cure“ mit 13 (von insgesamt 124) Patienten dar, ohne allerdings genauer auf Details einzugehen.

In der vorliegenden Studie hat lediglich ein Patient nach einer Gewichtsreduktion die nCPAP-Therapie beendet. Die anderen 4 Patienten hatten keine Gewichtsänderung und konnten auch sonst keine bedeutende Änderung ihrer Lebensgewohnheiten angeben. Zu solchen „spontanen Heilungen“ konnten in der Literatur keine Aussagen gefunden werden.

(4) Patienten mit geringer Compliance

Die „Patienten mit geringer Compliance“ lagen mit ihren ESS-Scores in der vorliegenden Studie sehr gut. ENGLEMAN ET AL. untersuchten Patienten mit einer Compliance bei ihrer nCPAP-Therapie von durchschnittlich 3,4 Stunden pro Nacht und stellten bei dieser placebokontrollierten Studie eine signifikante Besserung, unter anderem beim Steer-Clear-Drivingtest (76 ± 5 versus 81 ± 6 ; $p < 0,01$), fest (ENGLEMAN ET AL. 1994).

MCNICHOLAS ET AL. deuteten diese Ergebnisse dahingehend, dass entweder eine begrenzte Schlafperiode mit nCPAP diesen Nutzen ergibt oder dass der Nutzen vom vorhergehenden nCPAP-Einsatz die restliche Nacht überdauert, auch wenn danach kein nCPAP getragen wurde (MCNICHOLAS ET AL. 1997). Letztere These wird von einer Studie von HERS ET AL. unterstützt, nach der sich der AHI im letzten Teil der Nacht halbiert, wenn vorher nCPAP getragen worden ist (HERS ET AL. 1997). MCNICHOLAS ET AL. meinen, dieses könnte unter anderem damit zu tun haben, dass die Länge der Apnoen während der Nacht zunimmt. Wenn also im ersten Teil der Nacht nCPAP verwendet wird und im zweiten Teil der Nacht nicht, dann würde der zweite Teil dem ersten Teil ohne Therapie und mit weniger Apnoen gleichen (MCNICHOLAS ET AL. 1997).

(5) Patienten mit guter Compliance

Unter den 48 Patienten mit guter Compliance finden sich auch 7 Patienten, bei denen der ESS-Score über der pathologischen Grenze bleibt, trotz guter Compliance. Bei 5 Patienten kann dieses Phänomen extern begründet werden. 2 Patienten bleiben müde, ohne dass dafür ein externer Grund gefunden werden kann. Dass es Fälle gibt, in denen eine Tagesmüdigkeit durch nCPAP-Therapie nicht ganz oder gar nicht behoben werden kann, ist auch in der Literatur wiederholt beschrieben worden. RASCHKE ET AL. fanden als Ursachen für Restmüdigkeit Maskenprobleme, Multimorbidität und psychologische Symptome aus einem Erschöpfungs- beziehungsweise Mattigkeitszustand (RASCHKE ET AL. 2004). Andere Studien halten einen fortbestehenden erhöhten Widerstand in den oberen Atemwegen (GUILLEMINAULT ET AL. 1992) oder einen irreversiblen zerebralen Schaden durch die nächtlichen Hypoxämien vor Therapiebeginn für Ausschlag gebend

(MORRISON ET AL. 2001). Im neuropsychiatrischen Schlaflabor des Bezirksklinikum Regensburg sind gleichfalls Studien durchgeführt worden, die zu denselben Ergebnissen und Überlegungen gekommen sind (ANTCZAK ET AL. 2003, 2004). In der Studie von ANTCZAK ET AL. 2003 konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten mit fortbestehender Müdigkeit keine eindeutige Ursache für diese Müdigkeit gefunden werden; auch der Atemwegswiderstand war bei diesen Patienten nicht signifikant erhöht.

5.3.3 Vigilanztest nach Quatember und Maly

Bei der hier vorliegenden Studie hat sich die Vigilanz, operationalisiert als Ergebnis im Vigilanztest nach Quatember und Maly, unter nCPAP Therapie signifikant gebessert. Diese Besserung ist nach 4 Wochen objektiv nachweisbar. Danach ändert sich nicht mehr viel – die Vigilanz verbessert sich nicht, verschlechtert sich aber auch nicht signifikant. Dieses Ergebnis ergibt sich sowohl nach einem Jahr als auch nach 10 Jahren nCPAP Therapie.

Der Vigilanztest nach Quatember und Maly wurde anhand der Auslassungen und der durch das Bezirksklinikum Regensburg eingeführten Orientierungspunkte ausgewertet. Bei beiden Auswertungen ist ein Bottom- oder Floor-Effekt zu beobachten (MCHORNEY ET AL. 1995). Vor Therapiebeginn gibt es bereits 9 Patienten mit Bewertung 0 und sogar insgesamt 15 Patienten mit 0, 1 oder 2 Auslassungen. Diese Patienten können sich nicht verbessern. Dadurch ist es von vornherein schwierig, eine Signifikanz zu erreichen.

Viele Studien haben eine Verbesserung der objektiven Tagesmüdigkeit beziehungsweise der Vigilanz bei Patienten mit OSAS unter nCPAP gezeigt. In diesen Studien wurden sehr unterschiedliche Tests durchgeführt; die meisten davon nach maximal einem Jahr nCPAP-Therapie. Viele Studien betrachten außerdem keinen Verlauf, sondern nur den Befund zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Therapiebeginn.

Eine Besserung der Tagesmüdigkeit nach Langzeit-nCPAP-Therapie demonstrierten MEURICE ET AL. (1997) und ENGLEMAN ET AL. (1994) durch einen signifikanten Anstieg des MSLT-Wertes. MEURICE ET AL. zeigten, dass sich die MSLT-Werte nach 4 Jahren unabhängig von der initialen Besserung nach 50 Tagen normalisierten. ENGLEMAN ET AL. zeigten eine relativ geringe, aber signifikante Besserung im MSLT nach 3 Monaten nCPAP, die mit der Nutzungsdauer korreliert.

LAMPHERE ET AL. (1989) untersuchten 39 Patienten im Verlauf von 42 Tagen. Dabei zeigte sich eine signifikante Besserung von MSLT nach einer und weiterhin nach 14 Nächten, jedoch keine weitere Besserung nach 42 Nächten.

Wie man heute weiß, ist der MSLT allerdings ein nur sehr bedingt geeignetes Maß zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit (ARAND ET AL. 2005).

FINDLEY ET AL. (1989) waren die ersten, die anhand eines computergesteuerten Tests eine Verbesserung der Tagesschläfrigkeit unter nCPAP zeigten: 6 Patienten besserten sich am Fahrsimulator von 29 ± 19 vor Therapie auf 13 ± 8 übersehene Hindernisse ($p < 0,05$).

ENGLEMAN ET AL. (1998) demonstrierten bei einem Fahrtstest (Steer-Clear) eine kleine, aber signifikante Besserung bei nCPAP-Therapie (von 100 ± 49 zu 67 ± 26 Auslassungen) gegenüber der Placebogruppe (von 100 ± 49 zu 73 ± 34 ; $p = 0,03$).

GEORGE ET AL. (1997) zeigten bei 17 Patienten nach einem Jahr nCPAP-Therapie in einer kontrollierten Studie sowohl eine signifikante Besserung im MSLT als auch in allen Parametern eines Fahrsimulators (Fehler $p < 0,001$, Richtige und Auslassungen $p < 0,05$), nur nicht in der Reaktionszeit. Alle Patienten – außer einem – erreichten unter nCPAP-Therapie Normwerte am Fahrsimulator. Ähnliche Ergebnisse beschreiben MUNOZ ET AL. (2000), die 80 Patienten nach 3 und 12 Monaten nCPAP-Therapie mit einem Vigilanztest (Steer-Clear) untersuchten: Während sich die Zahl der übersehenen Hindernisse (Auslassungen) signifikant besserte, konnten sie für die Reaktionszeit keine Signifikanz nachweisen. Nach 12 Monaten Therapie hatten die Patienten noch weniger Auslassungen als nach 3 Monaten.

ORTH ET AL. (2005) testeten 31 Patienten vor Therapiebeginn und 2 und 42 Tage nach Therapiebeginn am Fahrsimulator, mit dem Wiener Testsystem und der Zimmermann-Testbatterie. Die Besserungen am Fahrsimulator waren signifikant. In den neuropsychologischen Tests wurden Vigilanz, Alertness und geteilte Aufmerksamkeit anhand der Reaktionszeiten untersucht. Dabei war eine Besserung der Alertness und der geteilten Aufmerksamkeit sowohl nach 2 als auch nach 42 Tagen signifikant. Der 10-minütige Vigilanztest zeigte in den Reaktionszeiten, dem einzigen ausgewerteten Parameter, keine signifikante Änderung (ORTH ET AL. 2005).

In der Literatur wurde nur eine Untersuchung der Vigilanz von OSAS-Patienten unter nCPAP-Therapie anhand des Vigilanztest nach Quatember-Maly speziell gefunden:

HOFMANN und KLEIN (1993) zeigten bei 117 Patienten nach 6 Monaten nCPAP-Therapie eine - verglichen mit den Werten vor Therapie - deutlich bessere Testleistung im Vigilanztest nach Quatember-Maly, stellten dies jedoch nicht näher dar.

Laut BALKIN ET AL. (2004) und SAUTER ET AL. (2000) ist die durchschnittliche Reaktionszeit allein kein etablierter Auswertparameter für psychomotorische Vigilanztests. Wie in Abschnitt 4.3.3 erläutert ergibt sich dabei ein systematischer Fehler. Deshalb wurde in dieser Studie neben den ausgelassenen Reaktionen und den Bewertungspunkten gezielt die Reaktionszeit der Patienten untersucht, die ab T4W weniger als 3 Auslassungen haben (vgl. 4.3.3.). Dabei wurde nach einem Jahr nCPAP-Therapie eine geringe, aber signifikante Besserung im Vergleich zu T4W festgestellt. Nach 10 Jahren waren die Werte wieder vergleichbar mit denen vor Therapiebeginn. Ein möglicher Grund dafür ist das Älter-

werden der Patienten und die damit nachlassenden Kräfte. Dies konnte durch einen Korrelationstest verifiziert werden.

5.4 Blutdruck und Gewicht

5.4.1 Blutdruck

Der Blutdruck steigt, bedingt durch die Veränderungen der Blutgefäße, mit zunehmendem Lebensalter spontan an: Der systolische steigt kontinuierlich an, der diastolische erreicht bei Männern etwa mit dem sechzigsten, bei Frauen mit dem siebzigsten Lebensjahr ein Maximum und fällt danach wieder etwas ab (DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA E.V. 2005). Bei einem anfangs 53-jährigen Patientenkollektiv hätte also nach 10 Jahren – unbehandelt – sowohl systolisch als auch diastolisch mit einem Blutdruckanstieg gerechnet werden können.

Der beobachtete Abfall der Blutdruckwerte über die 10 Jahre kann nicht monokausal auf die nCPAP-Therapie zurückgeführt werden, da der Blutdruck von vielen Faktoren abhängt. Es können jedoch unter gewissen Einschränkungen Aussagen getroffen werden.

In den letzten 10 Jahren wurden in der pharmakologischen Therapie der Hypertonie Fortschritte gemacht. Die Entwicklung neuerer Antihypertensiva wirkt sich auf die Effektivität der Behandlung aus, außerdem erhielten viele Patienten im Verlauf der Zeit andere Medikationen. Um diese Faktoren dennoch möglichst auszuschließen, wurde eine Patientengruppe gewählt, die compliant war und eine unveränderte Medikamentenanzahl während des Studienverlaufs hatte. Jedoch ist selbst bei diesen Patienten keine unmittelbare Vergleichbarkeit gegeben, da nicht zwischen verschiedenen Substanzen und Dosierungen differenziert werden konnte.

Umstritten ist, ob es sinnvoll ist, Patientengruppen mit anfänglicher Hypertonie im Therapieverlauf zu untersuchen: Der arterielle Blutdruck ist sowohl innerhalb eines Tages als auch im Vergleich verschiedener Tage durch eine große Schwankungsbreite ausgezeichnet. Durch die Selektion von Patienten mit gemessenen pathologisch hohen Blutdruckwerten zum Zeitpunkt T0 ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass bei diesen Patienten durch eine Regression zur Mitte zu einem anderen Zeitpunkt ein niedrigerer, bis hin zu einem normotonen Wert gemessen werden kann.

Andererseits tritt bei einer gemischten Gruppe aus normo- und hypertensiven Patienten ein Bottom-Effekt auf: Die Normotonen können sich nicht bessern, wodurch Verbesserungen der Blutdruckwerte der Hypertoniker relativiert werden und somit häufig keine Signifikanz erreichen.

Entsprechend unterschiedliche Daten über den Effekt von CPAP auf den Blutdruck bei Patienten mit OSAS gibt es in der Literatur. Die Autoren haben zum Teil normotone, zum Teil hypertensive Patienten untersucht:

RAUSCHER ET AL. (1993) haben 28 hypertensive CPAP-Nutzer nach 6 Monaten mit 12 OSAS-Patienten, die ihr Gewicht reduzierten, verglichen. Gewichtsreduktion war effektiver als nCPAP: Dadurch konnten bei 58 % der Patienten eine Blutdrucksenkung um mindestens 10 mmHg herbeigeführt werden, während es bei den Patienten mit nCPAP nur 29 % waren.

CAMPOS-RODRIGUEZ ET AL. (2006) fanden eine nur kleine, nicht signifikante Änderung nach 4 Wochen: $1,1 \pm 7,9$ mmHg bei CPAP versus $0,3 \pm 6,3$ mmHg bei Sham-CPAP. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen beträgt demnach 0,8 (-3,1 – 4,9); er erreicht mit $p = 0,65$ das Signifikanzniveau nicht.

MAYER ET AL. (1991) beschreiben in ihrer Arbeit, dass bei 12 hypertensiven Patienten der Tages- und Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten signifikant gesunken ist. Der 24h-Blutdruck sank systolisch durchschnittlich von $147,1 \pm 1,6$ mmHg auf $126,4 \pm 1,5$ mmHg, der diastolische von $81 \pm 0,8$ mmHg auf $69,4 \pm 0,6$ mmHg. WILCOX ET AL. (1993) stellten bei 19 Patienten eine blutdrucksenkende Wirkung von CPAP nach 8 Wochen fest: Der 24h-Blutdruck (systolisch/diastolisch) sank signifikant von $141 \pm 19/89 \pm 11$ mmHg auf $134 \pm 19/85 \pm 13$ mmHg.

In der Studie von AKASHIBA ET AL. sank der Tages-Blutdruck von 31 Patienten nach 2 Wochen CPAP systolisch von 135 ± 15 mmHg auf 126 ± 10 mmHg, diastolisch von 88 ± 14 mmHg auf 78 ± 6 mmHg.

PEPPEREL ET AL. (2001) haben die Entwicklung des 24h-Blutdrucks innerhalb von 4 Wochen in einer Gruppe von 118 Patienten unter CPAP- beziehungsweise Sham-CPAP-Therapie verglichen. Therapeutischer CPAP reduzierte den Blutdruck um 2,4 mmHg, während bei der Placebogruppe ein Anstieg um 0,8 mmHg zu bemerken war. SANNER ET AL. (2002) berichten bei 52 Patienten nach 9 Monaten CPAP-Therapie einen leichten antihypertensiven Effekt: Der 24h-Blutdruck sank signifikant von $103,7 \pm 10,4$ mmHg auf $99,1 \pm 10,8$ mmHg um 4,6 mmHg.

PANKOW ET AL. (2003) untersuchten den 24h-Blutdruck bei 44 CPAP-Patienten. Nach ein bis drei Tagen Therapie sank der Tagesblutdruck signifikant bei den vorher 32 hypertensiven Patienten von median 146 auf 141 mmHg beziehungsweise diastolisch von 94 auf 90 mmHg, nicht aber bei den normotensiven. Nach 4 – 6 Monaten sank er weiter.

Bei den 13 Patienten, die über die Zeit einen konstanten BMI hatten und zu einem zweiten Termin kamen, sank der Blutdruck von anfangs 139 auf 133 mmHg. Die Änderung im Vergleich zur ersten Besserung war nicht signifikant. FACCENDA ET AL. (2001) untersuchten normotensive Patienten mit dem Ergebnis einer sehr kleinen (< 2 mmHg), aber signifikanten Änderung des 24h-Blutdrucks.

BECKER ET AL. (2003) verglichen Patienten, die auf nCPAP mit einem subtherapeutischen Druck eingestellt waren, mit Patienten, die auf nCPAP mit effektivem Druck eingestellt waren. Bei der Therapie mit dem effektiven Druck stellten sie nach 9 Wochen ein Absinken des Blutdrucks um ca. 10 mmHg fest, und zwar systolisch und diastolisch bei Tag und Nacht. Die Differenz gegenüber vor Therapiebeginn betrug systolisch $9,5 \pm 15,0$ mmHg, diastolisch $10,3 \pm 11,4$ mmHg am Tag. Der Unterschied war signifikant. Im Vergleich dazu konnten sie bei der Gruppe mit subtherapeutischem Druck keine wesentliche Veränderung messen.

Obwohl RAUSCHER ET AL. (1993) und CAMPOS-RODRIGUEZ ET AL. (2006) die Effektivität von CPAP auf den Blutdruck anzweifeln, sprechen zahlreiche Studien für einen solchen Effekt. Dieser Effekt liegt dabei nach mindestens 2 Monaten zwischen 4 – 10 mmHg, bei vorher bestehender Hypertonie bis zu 20 mmHg (MAYER ET AL. 1991). Das bestätigen auch die Ergebnisse dieser Arbeit, in der der Blutdruck aller complianten Patienten mit unveränderter Medikamentenanzahl nach einem Jahr nCPAP-Therapie um ca. 7 mmHg, nach 10 Jahren um ca. 10 mmHg abgefallen ist. Bei der Gruppe complianter Patienten mit unveränderter Medikamentenanzahl und vorbestehender Hypertonie fiel der Blutdruck um ca. 10 mmHg nach einem Jahr und um ca. 14 mmHg nach 10 Jahren nCPAP-Therapie. Dabei war die Differenz der systolischen Werte nach 10 Jahren Therapie jeweils um ca. 2 mmHg geringer als die der diastolischen Werte. Das könnte unter anderem durch die verschiedenartige Entwicklung der beiden Blutdruckkomponenten im Alter begründet sein (vgl. oben).

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Literatur und dieser Studie im Rahmen der obigen Einschränkungen darauf hin, dass nCPAP im Mittel eine positive Auswirkung auf den Blutdruck hat.

5.4.2 Gewicht

Verglichen mit Normalbevölkerung ist der BMI des Kollektivs deutlich erhöht. Der Median liegt zwischen der 95. und 97. Perzentile. Nachdem ein erhöhtes Körpergewicht zu den Risikofaktoren für ein OSAS zählt, ist dieser Zusammenhang nicht verwunderlich. Verglichen mit anderen OSAS-Patienten liegt der BMI des hier untersuchten Kollektivs in einem typischen Bereich (vgl. 5.1).

Der BMI steigt von Zeitpunkt T0 zu T10J nur leicht an. Dieser Anstieg ist aufgrund der Normtabellen als altersentsprechend zu werten.

Die Ergebnisse entsprechen einer Studie von SCHÄDLICH ET AL 2006 über Gewichtsveränderung unter langfristiger CPAP-Therapie: Im Schnitt hatten die untersuchten Patienten nach $3,5 \pm 0,9$ Jahren ein nahezu unverändertes Gewicht, wie man es bei einem Untersuchungszeitraum von 3,5 Jahren erwarten würde. Je ein Drittel der Patienten hatte abgenommen, zugenommen beziehungsweise ihr Gewicht konstant gehalten. Die drei Gruppen unterschieden sich weder bei den respiratorischen Daten, der Compliance noch bei dem Geschlecht.

6. Zusammenfassung

Ausgangspunkt dieser Studie waren 105 Patienten, die während der Jahre 1994-1996 im Schlaflabor der Psychiatrischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg erstmals auf eine nCPAP-Therapie eingestellt wurden. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie jetzt, 10 Jahre nach Einstellung auf nCPAP, diese Therapie von den Patienten genutzt wird (Compliance) und wie sich die Vigilanz im Langzeitverlauf entwickelt hat; außerdem sollte die Entwicklung des Blutdrucks bei nCPAP-Therapie untersucht werden.

Bei 98 der an der Studie beteiligten Patienten lagen alle relevanten Daten aus der Zeit vor dem Therapiebeginn vor. Acht Patienten waren bereits verstorben; von 80 Patienten konnten die Daten für den 10-Jahresverlauf erfasst werden. Lediglich 9 Patienten konnten nicht erreicht werden.

Wie in anderen Studien zur nCPAP-Therapie ließ sich auch in dieser Studie eine Gruppe von „primären Abbrechern“ – Patienten, die die Therapie gleich innerhalb einer gewissen Probephase abbrechen – und eine Gruppe von „sekundären Abbrechern“, Patienten, die später abbrechen, unterscheiden. Die Gruppe der primären Abbrecher umfasste in dieser Studie 10 % der 80 erfassten Patienten. Von den Patienten, die die Therapie primär akzeptierten, brachen 4 % innerhalb der ersten 5 Jahre ab, innerhalb des 10-Jahresverlaufs dann insgesamt 15 %.

Der Großteil der Patienten (85 %) nutzt die nCPAP-Therapie auch 10 Jahren nach Therapiebeginn noch. Wenn jemand nCPAP nach 10 Jahren noch verwendet, tut er dies in der Regel mit einer hohen Compliance: ebenfalls 85 % dieser adhärenenten Patienten nutzen ihr Gerät mehr als zwei Drittel ihrer Schlafdauer. Angesichts dessen, dass eine große Zahl der Patienten Patienten einer psychiatrischen Klinik sind, handelt es sich um eine sehr hohe Langzeitcompliance.

Bei der Erfassung der aktuellen Einschlafneigung mit der ESS fiel auf, dass die therapierten Patienten mit einem Median von 5 sehr niedrige ESS-Scores hatten. Sie schätzten also ihre Tagesmüdigkeit, die in der Regel Anlass für die nCPAP-Therapie gewesen war, als gering ein.

Offen musste die Frage bleiben, warum eine Gruppe von Patienten die Therapie anscheinend nicht mehr benötigt. Es könnte Ziel weiterer Studien sein, diesem Phänomen nachzugehen und diese Patienten polysomnographisch nachzuuntersuchen. Von Interesse sollte außerdem die Frage sein, ob manchen Patienten ein niedrige Stundenzahl an nCPAP-

Nutzung pro Nacht bereits ausreicht und ihre vermeintlich „geringe“ Compliance ($c_{re} < 0,67$) zur Beseitigung ihrer Symptome genügt.

Die Veränderung der objektiven Vigilanz im Verlauf der 10 Jahre wurde bei den complianten Patienten anhand des Vigilanztests untersucht. Dabei waren die Testergebnisse der Patienten bereits nach 4 Wochen Therapie deutlich besser und blieben dann konstant: Die ausgelassenen Reaktionen verringerten sich im Median von 3 vor Therapie auf 1 unter Therapie; die Bewertungspunkte, die sowohl die Auslassungen als auch die Reaktionszeit und ihre Streuung berücksichtigen, verbesserten sich von 1 auf 0.

Insgesamt deuten die Ergebnisse zum Blutdruck in der Literatur und in dieser Studie im Rahmen bestimmter Einschränkungen darauf hin, dass nCPAP im Mittel eine positive Auswirkung auf den Blutdruck hat.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein großer Teil der Patienten, die gut in die Therapie eingeführt wurden, regelmäßige Kontrolltermine hatten und bei Problemen Unterstützung erfuhren, auch nach 10 Jahren Therapie das nCPAP-Gerät konsequent nutzen und weiterhin deutlich von nCPAP für ihr Wohlbefinden profitieren. Aus diesem Grunde sollten auch weiterhin OSAS-Patienten sorgfältig mit der nCPAP-Therapie vertraut gemacht, darauf eingestellt und engmaschig betreut werden.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Atemfluss und Thoraxexkursion als Ausdruck der Atemanstrengung bei verschiedenen Hypopnoe- und Apnoetypen (aus: HADER ET AL. 2004)
- Abbildung 2: Anzahl der Kontrolltermine, die die Patienten wahrgenommen haben, für eingeschlossene Patienten ($n = 98$) und für Patienten mit erfassten Daten ($n = 80$)
- Abbildung 3: Vigilanztest nach Quatember und Maly; Wiener Testsystem (Abb. Aus POPP/SAUTER 2007)
- Abbildung 4: Rücklauf
- Abbildung 5: Primäre Akzeptanz und Response der Patienten
- Abbildung 6: Verteilung der Todesfälle während des Follow-up ($n = 7$, ohne Patient mit unbekanntem Todesdatum)
- Abbildung 7: Anzahl der Kontrolltermine a) bei den Verstorbenen ($n = 7$); b) bei den erfassten Patienten ($n = 80$)
- Abbildung 8: Absolute Compliance a) der Verstorbenen ($n = 7$), b) der Überlebenden ($n = 80$)
- Abbildung 9: Dauer der Nutzung des CPAP-Gerätes
- Abbildung 10: Patienten mit primärer Akzeptanz
- Abbildung 11: Anzahl der verbleibenden nCPAP-Nutzer im Verlauf der 10 Jahre ($n_{T0} = 80$; $n_{T10J} = 61$)
- Abbildung 12: Compliance der Patienten mit sekundärer Akzeptanz
- Abbildung 13: Die Verteilung für die relative Compliance bei den heutigen Nutzern. ($n = 61$)
- Abbildung 14a) nCPAP-Compliance der 98 eingeschlossenen Patienten; 14b) nCPAP-Compliance der 105 konsekutiv auf nCPAP eingestellten Patienten
- Abbildung 15: Zusammenhang zwischen ESS und Ergebnis des Vigilanztests (Auswertung anhand der Bewertungspunkte) zum Zeitpunkt T10J; $n = 52$
- Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der Frühabbrecher ($n = 6$) zum Zeitpunkt T10J
- Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der Spätabbrecher ($n = 11$) zum Zeitpunkt T10J

- Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der ungenügend complianten Patienten ($n = 9$) zum Zeitpunkt T10J
- Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der ESS-Werte der complianten Patienten ($n = 48$) zum Zeitpunkt T10J
- Abbildung 20: Zahl der ausgelassenen Reaktionen im Vigilanztest nach Quatember Maly im Zeitverlauf ($n = 32$)
- Abbildung 21: Erklärung zum Boxplot-Diagramm. (Quelle: <http://www.univ-trier.de/urt/user/baltes/docs/spss/v61/awsspss10.pdf>)
- Abbildung 22: Bewertungspunkte im Vigilanztest nach Quatember Maly im Zeitverlauf ($n = 32$)
- Abbildung 23: Verlauf der mittleren Reaktionszeiten der Patienten, die ab T4W weniger als 3 Auslassungen haben, zum Zeitpunkt T4W, T1J, T10J ($n = 19$)
- Abbildung 24: Verteilung der Differenzen zwischen Reaktionszeit zu T1J und Reaktionszeit zu T10J bei Patienten, die ab T4W weniger als 3 Auslassungen haben ($n = 19$)
- Abbildung 25: Zusammenhang zwischen der Differenz der mittleren Reaktionszeit im Vigilanztest T1J und T10J und dem Alter ($n = 19$)
- Abbildung 26a) systolischer und 26b) diastolischer Blutdruck der complianten Patienten mit anfänglichen Hypertonus ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1 und T10J ($n = 16$)
- Abbildung 27: Boxplots zum Bodymassindex von T0 und T10 verglichen mit den Perzentilen der Normalbevölkerung (Quelle des Normdiagramms: SCHULD et al. 2000), $n = 61$

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Richtwerte der Epworth Sleepiness Scale (JOHNS 1991)

Tabelle 2: ESS-Score nach BLOCH ET AL 1999

Tabelle 3: Orientierungspunkte zur Bewertung des Vigilanztests nach GEISLER und CRÖNLEIN (Persönliche Mitteilung). RT = Reaktionszeit

Tabelle 4: Ausgangsdaten der Verstorbenen und der Überlebenden vor Therapiebeginn

Tabelle 5: Patienten, die die Therapie nach 4 Wochen oder später abgebrochen haben, und die Gründe für den Abbruch.

Tabelle 6: Verteilung der ESS zum Zeitpunkt T10J (ESS10) in Gruppe der Spätabbrecher.

Tabelle 7: Übersicht über die ESS-Werte zum Zeitpunkt T10J für die verschiedenen Gruppen

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der ausgelassenen Reaktionen zu den Zeitpunkten T0, T4W, T1J, T10J (n = 32)

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Bewertungspunkte zu den Zeitpunkten T0, T4W, T1J, T10J (n = 32)

Tabelle 10: Blutdruckdaten von den 95 Patienten, bei denen die Werte von Beginn vorliegen

Tabelle 11: Blutdruckdaten von den 61 Patienten, bei denen die Werte von T0 und T10J vorliegen

Tabelle 12: Hypertonie, Normotonie und Medikamente zu T0 (n = 61)

Tabelle 13: Hypertonie, Normotonie und Medikamente zu T10 (n = 61)

Tabelle 14: Systolischer und diastolischer Blutdruck der complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1 und T10J (n = 22)

Tabelle 15: Systolischer und diastolischer Blutdruck der complianten Patienten mit anfänglichen Hypertonus ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1 und T10J (n = 16)

Tabelle 16: Response bei Langzeitstudien über Compliance bei nCPAP-Therapie

Tabelle 17: Zusammenstellung der Langzeitstudien über Compliance bei nCPAP-Therapie (> 3 Jahre)

Literaturverzeichnis

1. Abdelghani A, Chambille B, Alfandary D, Feigel P, Nedelcoux H, Lanoe JL, Escourrou P: A cost effective two-step strategy for the diagnosis of sleep apnoea syndrome. *Somnologie* 2004; 8: 139-145,
2. Akashiba T, Kurashina K, Minemura H, Yamamoto H, Horie T: Daytime hypertension and the effects of short-term continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med.* 1995; 34(6): 528-532
3. Aloia MS, Di Dio L, Ilniczky N, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE: Improving Compliance with nasal CPAP and Vigilance in older adults with OSAS. *Sleep and Breathing* 2001; 5: 13-21
4. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2, International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2005
5. Antczak J, Popp R, Crönlein T, Geisler P: Oszillatorische Impedanz-Messung bei nCPAP-Patienten mit fortbestehender Tagesschläfrigkeit. *Klin Neurophysiol* 2003; 34 (Abstract)
6. Antczak J, Geisler P, Popp R: Outcomes of CPAP treatment in a sleep laboratory specialized in neuropsychiatry. *Journal of physiology and pharmacology* 2004; 55: 15-22
7. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB: The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 2005; 28:123-144
8. ASDA, American Sleep disorders Association and Sleep Research Society. An American Sleep Disorder Report: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 423-487
9. Balkin TJ, Bliese PD, Belenky G, Sing H, Thorne DR, Thomas M, Redmond DP, Russo M, Wesensten NJ: Comparative utility of instruments for monitoring sleepiness-related performance decrements in the operational environment. *J Sleep Res* 2004; 13: 219-227
10. Barbé F, Mayorales LR, Duran J et al.: Treatment with Continuous Positive Airway Pressure is not effective in patients with Sleep Apnea but no daytime sleepiness. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 1015-1023

11. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73
12. Beers M, Berkow R (Hrsg.): *Das MSD Manual der Diagnostik und Therapie*. Urban & Fischer München, Jena. 2000. 6. deutsche Aufl.
13. Bizieux-Thaminy A, Gagnadoux F, Binquet C, Meslier N, Person C, Racineux JL: Long term use of nCPAP therapy in sleep apnoea patients. *Rev Mal Respir* 2005; 22: 951-957
14. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW: German Version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999; 66: 440-447
15. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien) in Anlage A "Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden". Vom 15. Juni 2004/21. September 2004. In: *BAnz.* Nr. 213 (S. 22 698) vom 10.11.2004
16. Büttner A, Randerath W, Rühle KH: Der Fahrsimulator test „carsim“ zur Erfassung der Vigilanz. Einfluss der Fahrpraxis und weiterer Faktoren bei Gesunden und Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom. *Pneumologie* 2000; 54: 338-344
17. Büttner A, Schimanski C, Galetke W, Rühle K-H: Normierung Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Somnologie* 2004; 8 (Suppl. 1): 63 (Abstract)
18. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C: Effective of Continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension. *Chest* 2006; 129: 1459-1467
19. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-524
20. Chaouat A: Mortality in treated sleep apnea syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 (11): 95ff.
21. Collard P, Pieters T, Aubert G, Delguste P, Rodenstein DO: Compliance with nasal CPAP on obstructive sleep apnoe patients. *Sleep Med Rev* 1997; 1: 33-44

22. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie (2005). Im PDF-Format. <http://www.hochdruckliga.de/> – Download: 27.9.2007
23. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J: Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure. *Hypertension* 2000; 35: 144
24. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT: Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127(Suppl.6): 2076-2084
25. Douglas NJ, Engleman HM: Effects of CPAP on vigilance and related functions in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2000; 23 (4): 147-149
26. Douglas NJ: Systematic review of the efficacy of nasal CPAP. *Thorax* 1998; 53: 414-415
27. Duchna HW, Grote L, Andreas S, Schulz R, Wessendorf TW, Becker HF, Clarenbach P, Fietze I, Hein H, Koehler U, Nachtmann A, Randerath W, Rasche K, Rühle KH, Sanner B, Schäfer H, Staats R, Töpfer V and the Working Group 'Kreislauf und Schlaf' of the Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: Sleep-Disordered Breathing and Cardio- and Cerebrovascular Diseases: 2003 Update of Clinical Significance and Future Perspectives; *Somnologie* 2003; 7: 101-121
28. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta E: Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689
29. Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ: Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest* 1996; 109: 1470-1476
30. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ, Deary IJ: Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *The Lancet* 1994; 343: 572-575
31. Engleman HM, Martin SE, Kingshott R, Mackay T, Deary I, Douglas N: Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998; 53: 341-345

32. Faccenda J, Mackay T, Boon N, and Douglas N: Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344–348
33. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H, et al Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 936-941
34. Fletcher EC, Luckett RA, Stradling JR, Davies RJ: Is more NCPAP better? *Sleep* 2000; 23 (Suppl. 4): 150-153
35. Fong SY, Ho CK, Wing YK: Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res* 2005; 58(1): 55-60
36. Fulda S, Schulz H: Cognitive dysfunction in sleep-related breathing disorders: A meta-analysis. *Sleep Research Online* 2003; 5(1): 13-43
37. Geisler P, Tracik F, Crönlein T, Fulda S, Wichniak A, Popp R, Zulley J, Hajak G: The influence of age and sex on sleep latency in the MSLT-30 – a normative study. *Sleep* 2006; 29: 687-692
38. George CF, Boudreau AC, Smiley A: Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1997; 52: 648-653
39. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ: Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1) CD001106
40. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M: From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992; 15: 13-16
41. Guilleminault C, Tilkian A, Mitler HM: The sleep apnea syndromes. *Am Rev Med* 1976; 27: 465-484
42. Hader C, Sanner B, Rasche K: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom – Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 566-569
43. Hein F, Raschke D, Köhler D, Mayer G, Peter JH, Rühle KH – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlung und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen. *Pneumologie* 2001; 55: 339-342
44. Hein H: Herz-Kreislaufferkrankungen und schlafbezogene obstruktive Atemstörungen. *Pneumologie* 2004; 58: 505-509
45. Hein H: Objectifying Sleepiness. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (Hrsg.): *Sleep Apnea. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006; 35: 43-46*

46. Hers V, Liistro G, Dury M, Collard Ph, Aubert G, Rodenstein DO: Residual effect of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1997; 10: 973-976
47. Hoffmann G, Klein HE: Der Vigilanztest nach Quatember und Maly als diagnostische Hilfsuntersuchung bei Schlafapnoe. In: Meier-Ewert K, Rütger E (Hrsg.): *Schlafmedizin*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York, 1993; 272
48. Hoffstein V: Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; 11(1): 1-22
49. Johns MW: Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11
50. Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540-545
51. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF: Effect of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5): 1162-1168
52. Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D: Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 1996; 19: 136-143
53. Krieger J, Sforza E, C Petiau, Weiss T: Simplified diagnostic procedure for obstructive sleep apnea syndrome: lower subsequent compliance with CPAP. *Eur Respir J* 1998; 12: 776-779
54. Lacassagne L, Didier A, Doussau S, et al.: Results of 248 patients with sleep apnea syndrome treated by continuous positive pressure ventilation between 1990 and 1995. A study of compliance and outcome of the apnea-hypopnoea-index. *Rev Mal Respir* 2000; 17(2): 467-474
55. Lamphere J, Roehrs T, Witting R, et al: Recovery of alertness after CPAP in apnea. *Chest* 1989; 96: 1364-1367
56. Logan A, Perlikowsk S, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung R, Bradley T: High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-7
57. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN: Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with

- continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053
58. Marti S, G. Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F: Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511-1518
 59. Marshall NS, Barnes M, Travie N, Campbell AJ, Pierce RJ, Mc Evoy RD, Neill AM, Gander PH: Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61(5): 430-434
 60. Massie CA, Hart RW: Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 123: 1112-1118
 61. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von Wichert P: Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79(2): 84-92
 62. McArdle N, Devereux G, Heidarnajad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ: Longterm use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1108-1114
 63. McFadyen TA, Espie CA, McArdle N, Douglas NJ, Engleman HM: Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2001; 18: 996-1002
 64. McHorney CA, Tarlov AR: Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Quality of Life Research* 1995; 4: 293-307
 65. McNicholas WT: Compliance with nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea: how much is enough? *Eur Respir J* 1997; 10(5): 969f.
 66. McNicholas: Follow-up and outcomes of nasal CPAP therapy in patients with sleep apnea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(6): 535-539
 67. Meier-Ewert K: Tagesschläfrigkeit – Ursachen, Differentialdiagnose, Therapie. Ed. Medizin, VCH Weinheim, Basel, Cambridge, New York, 1989
 68. Meurice JC, Paquereau J, Neau JP, Caron F, Dore P, Ingrand P, Patte F: Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep* 1997; 20(12): 1162-1166

69. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Barbé F et al.: Effectiveness of Continuous Positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 939-943
70. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, Badia J, Carrasco E, de Pablo J, Ballester E: Effectiveness of CPAP Treatment in Daytime Function in Sleep Apnea Syndrome - A Randomized Controlled Study with an Optimized Placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 608–613
71. Morisson F, Dacary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J: Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2001; 119: 45-52
72. Munoz A, Mayoralas LR, Barbé F, Pericás J, Agusti AGN: Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 15: 676-681
73. Orth M, Duchna HW, Leidag M, Widdig W, Rasche K, Bauer TT, Walther JW, de Zeeuw J, Malin JP, Schultze-Werninghaus G, and Kotterba S: Driving simulator and neuropsychological testing in OSAS before and under CPAP therapy: *Eur Respir J* 2005; 26: 898–903
74. Orth M, Kotterba S, Walther JW, Rasche K, Schultze-Werninghaus G, Duchna HW: Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie – aktueller Stand, Prädiktoren und Interventionsmöglichkeiten. *Pneumologie* 2006; 60(8): 480-484
75. Pankow W, Lies A, Nabe B, Becker HF, Ploch T, Lohmann FW: Continuous positive airway pressure lowers blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Somnologie* 2003; 7: 17-22
76. Pankow W, Löck S, Lies A, Becker HF, Penzel T, Lohmann FW: 24-hour blood pressure on and off continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Somnologie* 2004; 8: 42-45
77. Pankow W, Lohmann FW: Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie: therapeutische Ansatzpunkte. *Journal für Hypertonie* 2000; 4(1): 22-23
78. Partinen M, Guilleminault C: Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year-follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27-32
79. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B: The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med* 2001; 2(3): 225-232

80. Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM, Lund R, Podszus T, Pollmächer T, Schäfer T, Schulz H, Sonnenschein W, Spieweg I: Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor Z EEG EMG 1993; 24: 65-70
81. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378-1384
82. Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling J, Davies R: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 2002; 359: 204-210
83. Popp R, Geisler P: Vigilanz- und Daueraufmerksamkeitstests. In: Schulz H (Hrsg.): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Landsberg: eco-med. 2004; Kap. III-3.2.6
84. Popp R, Sauter C: Mackworth-Clock. In: Schulz H (Hrsg.): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Landsberg: eco-med 2007; Kap. III-3.2.6.1
85. Posner M, Rafal R: Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In: Meier M, Benton A, Diller L (Hrsg.): Neuropsychological Rehabilitation. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987
86. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM: Obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. J Intern Med 1991; 230(2): 125-129
87. Randerath W, Bauer M, Blau A, Fietze I, Galetke W, Hein H, Maurer JT, Orth M, Rasche K, Rühle K-H, Sanner B, Stuck BA, Verse T, Task Force der Arbeitsgruppe Apnoe der DGSM: Stellenwert der Nicht-nCPAP-Verfahren in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms; Somnologie 2006; 10: 67-98
88. Randerath WJ, Galetke W: Die Muskulatur der oberen Atemwege: Strukturelle und pathophysiologische Aspekte beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. Somnologie 2006; 10: 201-204
89. Raschke F, Fischer J: Müde trotz CPAP – Entscheidungsanalysen bei 5jähriger Längsschnittbeobachtung. DOI: 10.1055/s-2004-828918 (Abstract)
90. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H: Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. Thorax 1993; 48: 529-533

91. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW: Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(1): 149-154
92. Richard W, Venker J, den Herder C, Kox D, van den Berg B, Laman M, van Tinteren H, de Vries N: Acceptance and long-term compliance of nCPAP in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1081-1086
93. Riha RL: Genetic Aspects of the Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea Syndrome. *Somnologie* 2006; 10: 101-112
94. Rodenbeck A, Cohrs S, Jordan W, Wortelboer U, Rüther E: Zusammenhang zwischen Schlafqualität, Morgen- und Tagesbefindlichkeit bei schlafgestörten Patienten. *Somnologie* 2001; 5: 129-133
95. Rose E, Staats R: Der therapeutische Effekt eines Aktivators bei der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe – eine Longitudinalstudie. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2002; 57: 473-480
96. Rühle KH, Feier C, Galetke W, Büttner A, Nilius G: Analyse der 8 Fragen (Items) der Epworth-Sleepiness-Scale. *Somnologie* 2005; 9: 154-158
97. Rühle KH, Randerath W, Sanner B, Behler PG, Elbers M, Lorenz J, Orth M, Rasche K, Westhoff M: Vergleichende Untersuchungen von Polygraphien in der Ambulanz und Polysomnographien im Schlafzentrum. *Somnologie* 2006; 10: 138-142
98. Rühle KH, Raschke F, Fietze I, Randerath W, Wessendorf T, Hein H: Titration und Therapie mittels Positiv-Druckatmung bei schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS). *Somnologie* 2004; 8(3): 95-109
99. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W: Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002; 15(3): 251-257
100. Sauter C, Asenbaum S, Popovic R, Bauer H, Lamm C, Klösch G, Zeitlhofer J: Excessive daytime sleepiness in patients suffering from different levels of obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 2000; 9: 293-301
101. Sauter C, Popp R, Danker-Hopfe H, Büttner A, Wilhelm B, Binder R, Böhning W, Weeß HG: Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale, *Somnologie* 2007; 11: 272-278
102. Schädlich S, Boldemann RD, Blankenburg Th, Schütte W: Gewichtsveränderung unter langfristiger CPAP-Therapie – Eine retrospektive Analyse an 244 Patienten. *Somnologie* 2006; 10: 15–20

103. Schäfer H, Hasper E, Ewig S, Lüderitz B: Schlafbezogene Atemstörungen: Etabliertes und Neues in Diagnostik und Therapie. Dt Ärztebl 1996; 93: A-2396-2402
104. Schäfer T: Physiology of Breathing during Sleep. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (Hrsg.): Sleep Apnea. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006; 35: 21-28
105. Schramm E, Riemann D (Hrsg.): Internationale Klassifikation der Schlafstörungen ICSD. Beltz, Psychologie-Verlagsunion, Weinheim, 1995
106. Schuhfried G: Vigilanz. Version 24.00, Wiener Testsystem. Mödling, 2002
107. Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmächer T: Increased body-mass index in patients with narcolepsy. Lancet 2000; 355: 1274-1275
108. Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W: Obstruktive Schlafapnoe - ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Dtsch Ärztebl 2006; 103(12): A775-781
109. Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A (Hrsg.): Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Stand 10. Aktualisierung Juni 2007
110. Sforza E, Haba-Rubio J, De Bilbao F, Rochat T, Ibanez V: Performance vigilance task and sleepiness in patients with sleep-disordered breathing. Eur Respir J 2004; 24(2): 279-285
111. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional results of the Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19-25
112. Strauß B, Berger U, von Troschke J, Brähler E (Hg): Lehrbuch Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie. Hogrefe. Göttingen. 2004
113. Sucena M, Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO, Pieters T: Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnoea: compliance increases with time in continuing users. Eur Respir J 2006; 27: 761-766
114. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. The Lancet 1981; 1: 862-865
115. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, McCauley VB, Costas LJ: Home treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure applied through a nose-mask. Bull Eur Physiopathol Respir 1984; 20(1): 49-54

116. Waldhorn RE: Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 516-521
117. Weeß HG, Sauter C, Geisler P, Böhning W, Wilhelm B, Rotte C, Gresele C, Schneider C, Schulz H, Lund R, Steinberg R und Arbeitsgruppe Vigilanz der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit: Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie* 2000; 4(1): 20-38
118. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, Kelly DT, Sullivan CE: Effect of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16(6): 539-544
119. Wilhelm B, Rühle KH, Widmaier D, Lüdtker H, Wilhelm H: Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest. *Somnologie* 1998; 2: 51-57
120. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T: Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-860
121. Young T, Peppard P, Palta M, Hla M, Finn L, Morgan B, Skatrud J: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Int Med* 1997; 157:1746-1752
122. Zimbardo PG, Gerrig RJ: *Psychologie*. Pearson Studium. München. 2004. 16. aktualisierte Aufl.
123. Zimmermann C, Köhler D, Schönhofer B: Wertigkeit der retrospektiven Einschätzung der Epworth-Schläfrigkeitsskala nach länger dauernder CPAP-Therapie bei obstruktiver, schlafbezogener Atmungsstörung. *Pneumologie* 2000; 54: 572-574
124. Zulley J, Geisler P: Schlafstörungen. In: Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF (Hrsg.): *Pathophysiologie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2000
125. Zulley J, Hajak G: Grundlegendes Wissen über den Schlaf. *Verhaltenstherapie* 2005; 15: 212-218
126. Zulley J, Ohayon MM: Schlafgewohnheiten und Schlafstörungen in Deutschland. *Psychiatr. Prax* 2000; 27: 24-25

Danksagung

Ganz herzlich danke ich allen, die zum Erstellen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Helmfried Klein, Herrn Prof. Dr. Göran Hajak und Herrn Prof. Dr. Jürgen Zulley, die mir meine Dissertation im schlafmedizinischen Zentrum am Bezirksklinikum Regensburg ermöglicht haben.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Peter Geisler für seine herausragende Betreuung. Er hat mein Interesse für die Schlafmedizin geweckt und mich in die schlafmedizinische Forschung eingeführt. In jeder Phase dieser Arbeit hat er mich intensiv begleitet und mich tatkräftig unterstützt.

Außerdem danke ich allen anderen MitarbeiterInnen des Schlafmedizinischen Zentrums am Bezirksklinikum Regensburg für die wertvolle Unterstützung. Namentlich nennen möchte ich Frau Karin Völlner; sie war mir insbesondere bei der Kontaktierung der Patienten eine große Hilfe.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Einige Patienten haben eine zum Teil über 100 km weite Strecke auf sich genommen, um an der in dieser Studie durchgeführten Kontrolluntersuchung teilzunehmen. Die große Bereitschaft der Patienten ist unbestreitbar das Ergebnis der guten Betreuung durch das Bezirksklinikum und ihrer Dankbarkeit wegen des therapeutischen Effektes.

Lebenslauf – Eva Maria Engelke

Geboren	am 13. Februar 1984 in Würzburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulausbildung

1990-1994	Grundschule Dürrbachgrund, Würzburg
1994-2003	Riemenschneider-Gymnasium (neusprachlicher Zweig) in Würzburg Leistungskurse: Mathematik und Physik

Studium

2003-2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Frankfurt/Main
13.09.2005	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005-2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
11/2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08/2008-12/2008	Chirurgie im Mayo General Hospital, Castlebar, Irland
12/2008-04/2009	Innere Medizin im Universitätsklinikum Regensburg
04/2009-07/2009	Kinderheilkunde in der Klinik St. Hedwig Regensburg

Publikationen

Geisler, P and Engelke, E: Long-term compliance with CPAP-therapy - A 10-year follow-up study. Sleep and Biological Rhythms 5: A148, 2007

Geisler P, Engelke E, Popp R, Crönlein T, Hajak G: Compliance und Blutdruck in der Langzeittherapie mit nCPAP - 10 Jahre Follow-up. Somnologie 18, 2008